

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**PARTICULARITĂȚI ALE BOLILOR  
CARDIOVASCULARE LA FEMEILE ÎN  
POSTMENOPAUZĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Doctorand: Adela-Viviana Sitar-Tăut**

**Conducător științific: Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea**

**Cluj-Napoca  
2010**

<b><u>INTRODUCERE</u></b> .....	3
<b><u>PARTEA GENERALĂ</u></b> .....	5
<b>EPIDEMIOLOGIA BOLILOR CARDIOVASCULARE</b> .....	5
<b>MECANISMELE BOLILOR CARDIOVASCULARE</b> .....	7
<b>FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR</b> .....	12
<b>BOALA CORONARIANĂ</b> .....	30
<b>INSUFICIENȚA CARDIACĂ</b> .....	44
<b>ARITMIILE</b> .....	46
<b>BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ</b> .....	49
<b>ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL (AVC)</b> .....	49
<b>RECUPERARE CARDICĂ</b> .....	51
<b>TERAPIA DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ (TSH)</b> .....	53
<b>PERSPECTIVE VIITOARE ȘI MANAGEMENTUL RISCULUI</b> .....	55
<b><u>PARTEA SPECIALĂ</u></b> .....	58
<b>I. PREVALENȚA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULARI ȘI A BOLILOR     CARDIOVASCULARE (BCV), LA FEMEILE PESTE 65 DE ANI</b> .....	58
<b>II. EVALUAREA EVOLUȚIEI FACTORILOR DE RISC ȘI A BOLILOR     CARDIOVASCULARE (URMĂRIRE LA UN AN) LA FEMEII</b> .....	108
<b>III. EVALUAREA TRATAMENTULUI BOLILOR CARDIOVASCULARE LA     FEMEII</b> .....	121
<b>IV. EVALUAREA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULARI ȘI EVOLUȚIA     ACELSTORA LA FEMEILE AFLATE ÎN POSTMENOPAUZĂ, CU ȘI FĂRĂ     TRATAMENT DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ</b> .....	148
<b>V. EVALUAREA RELAȚIEI DINTRE FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI     CLASICI, BOALA CARDIOVASCULARĂ, TERAPIA DE SUBSTITUȚIE     HORMONALĂ ȘI MOLECULELE DE ADEZIUNE LA FEMEII ÎN MENOPAUZĂ</b> 157	
<b>VI. UTILIZAREA ALGORITMILOR DE MACHINE LEARNING ÎN EVALUAREA     RISCULUI CARDIOVASCULAR</b> .....	190
<b><u>CONCLUZII GENERALE</u></b> .....	196
<b><u>BIBLIOGRAFIE</u></b> .....	198

Cuvinte cheie: factori de risc cardiovascular, boala cardiovasculară, tratament, terapie de substituție hormonală, femei, inflamația, algoritmi de machine learning

Bolile cardiovasculare reprezintă la ora actuală prima cauză de mortalitate la ambele sexe, depășind cu mult alte cauze aparent mai frecvente (neoplazii). Ceea ce este îngrijorător este faptul că atât în populația generală, cât și la nivelul comunității medicale este ignorată această realitate, considerându-se că femeile sunt protejate - acest lucru fiind reflectat atât prin includerea într-o proporție redusă a femeilor în trialuri clinice, dar mai ales prin subtratarea lor (în ciuda recomandărilor din ghidurile actuale). Situația a devenit alarmantă astfel încât la nivel european și mondial s-au lansat în ultimii ani (2007-2009) campanii de sensibilizare precum „Women at Heart”, respectiv „Go Red for Women”, reliefând preocuparea, la nivel internațional, pentru această problemă.

Dar, recunoașterea și tratamentul adecvat și precoce al factorilor de risc cardiovascular și a bolilor cardiovasculare la femei nu este ușor de realizat, având în vedere polimorfismul manifestărilor afecțiunilor cardiovasculare la „sexul frumos”, fiind necesară efectuarea de studii care să reliefeze particularitățile acestora, să tragă un semnal de alarmă asupra deficiențelor de tratament.

În România, situația nu este „prea bună”, neexistând date despre prevalențele factorilor de risc, a bolilor cardiovasculare, a tratamentului urmat de către femeile cu această patologie, existând doar suspiciunea unor diferențe semnificative între sexe.

Suportul financiar al acestei lucrări a fost realizat cu ajutorul a trei proiecte de cercetare - **grant CEEEX nr. 98/2006 – MENOCARD**, dir. proiect Prof. dr. D Zdrenghea, **grant CNCISIS TD 158/2008 „Particularități ale bolilor cardiovasculare la femeile în postmenopauză”**, dir. proiect drd. Adela Sitar-Tăut și **grant CNCISIS ID\_2246 - E-Procord**, dir. proiect dr. Dan-Andrei Sitar-Tăut.

**În partea teoretică** a tezei se trec în revistă epidemiologia bolilor cardiovasculare, mecanismele implicate în apariția acestora, factorii de risc cardiovascular, urmărindu-se evidențierea diferențelor existente între cele două sexe. Sunt reliefate particularitățile bolilor cardiovasculare (boala coronariană, insuficiență cardiacă, aritmiile cardiace, boala arterială periferică, accidentul vascular cerebral) la femei, urmărindu-se mecanismele și simptomatologia specifice, aplicarea metodelor de diagnostic și de tratament, precum și particularitățile programelor de recuperare cardiovasculară. De asemenea, este evidențiat rolul actual al terapiei de substituție hormonală, controversate legate de aceasta.

**Partea specială** cuprinde mai multe direcții de cercetare: evaluarea prevalenței factorilor de risc cardiovascular și a bolilor cardiovasculare la femeile peste 65 de ani, evoluția patologiei în cursul unui an de urmărire, aplicarea prevenției secundare la femei, efectele terapiei de substituție hormonală asupra profilului de risc cardiovascular, modul în care moleculele de adeziune celulară (ca markeri ai disfuncției endoteliale) sunt afectate de prezența factorilor de risc cardiovascular, capacitatea acestora de a identifica boala cardiovasculară la femei precum și relația acestora cu terapia de substituție hormonală. Ultima parte a lucrării, cuprinde o scurtă parte de utilizare a algoritmilor de machine learning în evaluarea riscului cardiovascular. Partea practică este structurată în 6 capitole.

## **Prevalența factorilor de risc cardiovasculari și a bolilor cardiovasculare (BCV), la femeile peste 65 de ani**

**Scopul studiului** a fost reprezentat de:

- evaluarea factorilor de risc cardiovascular la subiecții peste 65 de ani (cu precizarea particularităților legate de sexul feminin);
- evaluarea categoriilor de patologie cardiovasculară la subiecții peste 65 de ani (cu focalizarea pe diferențele intersexuale);
- evaluarea indicilor de severitate a bolilor cardiovasculare, în funcție de sexul subiecților;
- evaluarea modificărilor care apar referitor la entitățile menționate anterior, o dată cu înaintarea în vârstă (reevaluarea pacienților la interval de un an);

**Material și metodă:** S-a efectuat un studiu retrospectiv, pe baza fișelor medicilor de familie, care a urmărit realizarea unei anchete epidemiologice privind factorii de risc cardiovascular și bolile cardiovasculare, la persoanele peste 65 de ani, cu evidențierea particularităților determinate de sexul subiecților luați în studiu. Ulterior pacienții au fost urmăriți prospectiv în vederea reliefării modificărilor care apar la nivelul profilului de risc cardiovascular, precum și a bolilor cardiovasculare, în decurs de un an.

Au fost incluși în studiu un număr de 515 pacienți împărțiți în două loturi:

- Lotul I compus din 264 femei (51.3% din totalul pacienților);

- Lotul II format din 251 bărbați (48.7% din totalul pacienților).

Cu ocazia evaluării au fost urmăriți următorii parametri: măsurători antropometrice, indicele de masă corporală, tensiunea arterială, fumatul, profilul lipidic (colesterol total, trigliceride, HDL-colesterol, LDL-colesterol), glicemia, afecțiunile cardiovasculare prezente și tratamentul acestora.

#### Rezultate

La nivelul întregului eșantion, nu au existat diferențe semnificative între femei și bărbați în ceea ce privește proporția subiecților care au prezentat diabet zaharat (21.2% vs 16.7% vs  $p > 0.05$ ), dar a existat un număr semnificativ mai mare de femei dislipidemice (48.5% vs 32.3%  $p < 0.001$ ), obeze (29.5% vs 20.3%  $p = 0.02$ ), hipertensive (91.3% vs 84.9%  $p = 0.02$ ). În schimb, fumatul a predominat la sexul masculin (7.4% la femei vs 18.1% la bărbați,  $p = 0.008$ ).

Studiind pacienții dislipidemici, am observat că nu au existat diferențe între cele două sexe privind proporția celor care au prezentat fie doar trigliceride crescute (femei 10.9% vs bărbați 16.1%,  $p = \text{NS}$ ), fie doar colesterolul crescut (femei 45.3% vs bărbați 49.3%,  $p = \text{NS}$ ), fie ambele fracțiuni crescute (femei 43.8% vs bărbați 34.6%,  $p = \text{NS}$ ).

În ceea ce privește obezitatea, nu am observat diferențe semnificative între sexe în ceea ce privește proporția subiecților cu obezitate gradul I, II sau III.

La pacienții diabetici, atât controlul valorilor glicemice cât și a profilului lipidic au fost aproximativ similar între cele două sexe. Doar în ceea ce privește HDL-colesterolul s-a înregistrat la pacienții diabetici diferență semnificativă între sexe (femeile prezentând valori semnificativ mai ridicate).

Femeile au prezentat într-o proporție semnificativ mai crescută hipertensiune arterială, iar în rândul pacienților hipertensivi ele au fost diagnosticate mai frecvent cu HTA severă (25.7% vs 12.7%,  $p < 0.05$ ), în timp HTA medie sau ușoară a fost mai frecvent înregistrată la sexul masculin.

Comparând femeile sub 75 ani cu bărbații sub 75 de ani, nu am evidențiat diferențe semnificative între femei și bărbați privitor la proporția pacienților hipertensivi (90.2% vs 83.4%,  $p = \text{NS}$ ); în schimb se evidențiază diferențe în ce privește proporția pacienților diabetici (21.6% vs 12.7%,  $p = 0.049$ ), dislipidemici (54.2% vs 38.2%,  $p = 0.006$ ), obezi (30.1% vs 18.1%,  $p = 0.02$ ) și fumători (9.2% vs 24.4%,  $p = 0.006$ ). După cum se observă din datele menționate anterior, femeile au prezentat într-o proporție semnificativ mai mare dislipidemie, diabet zaharat și obezitate. Aceste diferențe se atenuază o dată cu înaintarea vârstă, astfel că la pacienții peste 75 de ani diferența s-a păstrat doar în ceea ce privește prevalența dislipidemiei.

În analiză univariată, vârsta peste 75 de ani, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și fumatul au reprezentat factori de risc pentru boala cardiovasculară, dar utilizarea regresiei logistice (metoda stepwise) pe eșantionul de față a arătat că dintre toți factorii de risc cardiovasculari (sexul pacienților, vârstă, hipertensiune arterială, fumat, obezitate, dislipidemie, diabet zaharat), doar vârsta (peste 75 de ani), și diabetul zaharat au reprezentat factori de risc independenți pentru boala cardiovasculară ( $\text{OR}_{\text{vârstă} > 75 \text{ de ani}} = 2.08$ , CI 95% 1.22-3.55, respectiv  $\text{OR}_{\text{DZ}} = 2.43$ , CI 95% 1.22-4.84). Sexul pacienților nu a reprezentat un factor de risc independent pentru apariția bolii cardiovasculare.

Prevalența cardiopatiei ischemice a fost mai ridicată în rândul femeilor (55.7% vs 47.4%,  $p = \text{NS}$ ), diferență care s-a menținut atunci când am detaliat analiza în funcție de diferitele tipuri de cardiopatie ischemică (cardiopatia ischemică silențioasă (4.51% vs 3.2%,  $p > 0.05$ ); angina pectorală stabilă de efort (21.2% vs 12.7%,  $p = 0.014$ ); alte forme de cardiopatie ischemică - tulburări de ritm și conducere, insuficiență cardiacă - femei 24,24% vs bărbați 19,52%,  $p = \text{NS}$ )). În schimb, infarctul miocardic vechi a fost mai frecvent la bărbați (femei 5.7% vs bărbați 12%,  $p = 0.013$ ).

Insuficiența cardiacă congestivă a fost diagnosticată la 54 pacienți – 26 (9.8%) dintre femei, respectiv 28 (11.2%) dintre bărbați, ( $p = \text{NS}$ ). Nu am constatat diferențe între cele două sexe privind vârsta medie a pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă (la femei  $77.35 \pm 6.63$  ani vs  $76.07 \pm 6.32$  ani la bărbați,  $p = \text{NS}$ ), femeile prezentând mai rar fracție de ejeție sub 40% (7.69% vs 17.85%,  $p = \text{NS}$ ).

Nu au existat diferențe semnificative între femei și bărbați în ceea ce privește prevalența tulburărilor de ritm și de conducere (23.5% vs 22.7% dintre bărbați,  $p > 0.05$ ), tipul acestora (fibrilația atrială cronică dominând), etiologia acestora fiind, la ambele sexe, în cea mai mare proporție ischemică (87.1% vs 84.2%,  $p = \text{NS}$ ).

Evaluarea eșantionului, a arătat de asemenea că atât accidentul vascular cerebral, cât și boala arterială periferică (BAP) au fost mai frecvente la bărbați - AVC 16.3% la femei vs 19.9% la bărbați ( $p = \text{NS}$ ), respectiv BAP 4.5% la femei vs 10.1% la bărbați, ( $p = 0.025$ ). Chiar dacă bărbații au suferit accidente vasculare cerebrale la vârste mai tinere ( $64.67 \pm 6.75$  ani vs  $70.46 \pm 9.20$  ani,  $p = 0.007$ ), utilizarea analizei multivariate, a arătat că doar diabetul zaharat a reprezentat factor de risc independent pentru apariția accidentului vascular cerebral ( $\text{OR}_{\text{DZ}} = 2.1662$ , CI 95% 1.29-3.61), sexul pacienților nereprezentând un factor de risc independent. Trebuie subliniat faptul că deși bărbații au prezentat mai frecvent mai multe

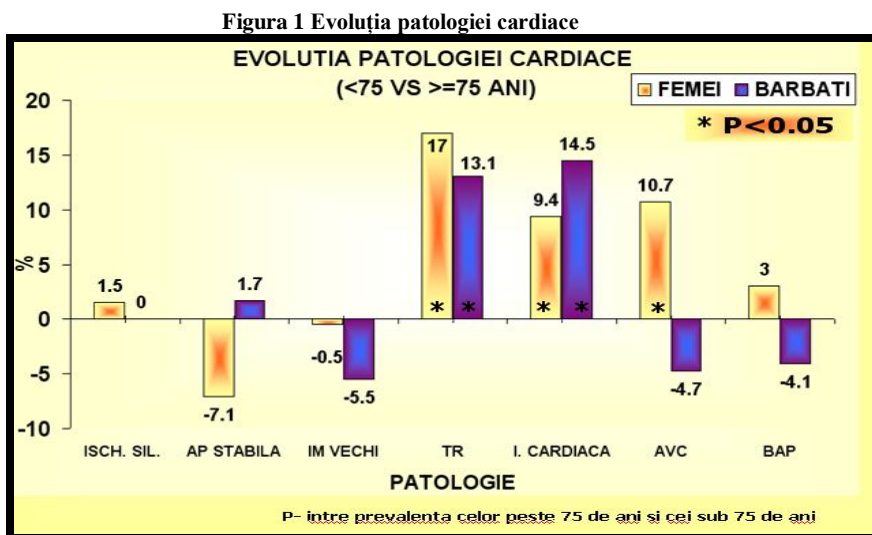
accidente vasculare/persoană, nu a existat diferență între cele două sexe referitor la prezența tulburărilor motorii (femei-51.2% vs bărbați 60%, p=NS), a afaziei restante (femei-11.6% vs bărbați 22%, p=NS), dar la femei s-au înregistrat într-un procent semnificativ mai ridicat tulburări senzitive (14% vs 2% dintre bărbați), (p=0.04).

La grupul sub 75 de ani, femeile au prezentat o prevalență semnificativ mai mare a anginei pectorale stabile (24.2% dintre femei vs 12.1% dintre bărbați, p=0.008), în timp ce la bărbați au fost decelate mai frecvent infarctele miocardice (5.9% dintre femei vs 14% dintre bărbați, p=0.02), accidente vasculare cerebrale (11.8% dintre femei vs 21.7% dintre bărbați, p=0.023) sau boală arterială periferică (3.3% dintre femei vs 11.5% dintre bărbați, p=0.008). Cele două sexe s-au comportat relativ similar o dată cu înaintarea în vârstă, crescând prevalența cardiopatiei ischemice, a insuficienței cardiace, a tulburărilor de ritm sau a accidentelor vasculare cerebrale. Evoluția patologiei la cele două sexe este prezentată în Figura 1. Procentele de pe grafic indică modificările prevalenței diferitelor boli cardiovasculare (la cele două sexe), comparativ între cele două grupe (sub 75 de ani vs mai mare sau egal de 75 de ani). Diferențele sunt calculate ca prevalența înregistrată la cei peste 75 ani minus prevalența decelată la cei sub 75 de ani.

**Limitele studiului** sunt reprezentate de colectarea datelor din fișele medicilor de familie (existând posibilitatea unor informații incomplete).

### Concluzii

- În rândul subiecților peste 65 de ani, femeile au prezentat mai frecvent dislipidemie, obezitate, hipertensiune arterială, în timp ce bărbații sunt mai frecvent fumători.
- Dacă înainte de 75 de ani, femeile au prezentat mai frecvent dislipidemie, diabet zaharat și obezitate, aceste diferențe au dispărut o dată cu înaintarea în vârstă (nemaiînregistrându-se la cei peste 75 de ani), singura excepție fiind reprezentată de dislipidemie.
- Prevalența factorilor de risc a fost mult mai mare comparativ cu alte țări și chiar cu raportările anterioare pentru România.
- Atât la pacienții diabetici, cât și la cei hipertensivi s-au atins țintele indicate de ghiduri într-o mică proporție.



- Strategii mai agresive (incluzând schimbarea stilului de viață) sunt necesare, având în vedere faptul că acești factori de risc reprezintă predictorii importanți ai evenimentelor cardiovasculare.
- Prevalența decelată a cardiopatiei ischemice a fost mai ridicată la sexul feminin indiferent de grupa de vârstă (sub și peste 65 de ani), chiar dacă diferențele nu au fost semnificative statistic. Dacă sexul masculin nu a reprezentat un factor de risc independent pentru boala cardiovasculară, pentru boala coronariană în general, a reprezentat factor de risc pentru infarctul miocardic. Sexul feminin a reprezentat factor de risc pentru angina pectorală stabilă.
- Pe eșantionul de față prevalența insuficienței cardiace a fost similară la ambele sexe, fără diferență în ceea ce privește vârsta de apariție (chiar dacă literatura susține că insuficiența cardiacă apare la femei la vârste mai înaintate), femeile prezentând mai frecvent fracție de ejecție normală.

- Tulburările de ritm s-au înregistrat în proporții egale la ambele sexe, fără diferențe semnificative referitoare la etiologie, cea mai frecventă aritmie fiind reprezentată, la ambele sexe, de fibrilația atrială.

- Accidentele vasculare cerebrale și boala arterială periferică au fost mai frecvente la sexul masculin, bărbații prezentând accidente vasculare cerebrale la vârste mai tinere, în număr mai mare. Dacă prezența tulburărilor motorii și afazia restantă nu au fost influențate semnificativ de sexul pacienților, tulburările senzitive au fost mult mai frecvent înregistrate la sexul feminin. Sexul pacienților nu a reprezentat factor de risc independent, nici pentru producerea accidentelor vasculare cerebrale, nici pentru apariția bolii arteriale periferice.

- Prin prisma faptului că această egalizare/inversare a prevalenței bolilor cardiovasculare la cele două sexe (cu creșterea importantă a prevalenței la sexul feminin) are loc după 75 de ani și îndeosebi după 80 de ani, rezultatele obținute arată că populația noastră este din punct de vedere cardiovascular o populație îmbătrânită, cu evoluție accelerată bolilor cardiovasculare.

## **Evoluția factorilor de risc și a bolilor cardiovasculare (urmărire la un an)**

### **la femei**

În această parte a cercetării s-a dorit reevaluarea pacienților incluși în secțiunea anterioară (de data aceasta realizându-se un **studiu prospectiv**). Pe baza evaluării directe sau pe baza informațiilor incluse în fișele medicilor de familie s-a urmărit evoluția din punct de vedere cardiovascular a acestor pacienți (factori de risc, respectiv boală cardiovasculară).

**Material și metodă:** S-a efectuat un studiu prospectiv, care a urmărit realizarea unei anchete epidemiologice privind factorii de risc cardiovascular și bolile cardiovasculare, la persoanele peste 65 de ani, cu evidențierea particularităților determinate de sexul subiecților luați în studiu, ulterior urmărindu-se reliefaarea modificărilor care apar la nivelul profilului de risc cardiovascular, precum și a bolilor cardiovasculare, în decurs de un an.

Evaluarea inițială a fost efectuat pe 515 pacienți (264 femei și 251 bărbați). Cu ocazia celei de-a doua evaluări au fost pierduți din studiu 53 de pacienți (decedați/despre care nu s-au mai putut decela informații fiind excluși din fișele medicilor de familie respectivi), rămânând 462 pacienți (235 femei, respectiv 227 bărbați).

#### **Rezultate**

Per global, nu au existat diferențe între prima (în anul 2007) și a doua evaluare (în anul 2008) referitor la prevalențele fumatului (12.3% vs 12.5%, p=NS), a obezității (25% vs 26%, p=NS), a diabetului zaharat (19% vs 22.9%, p=NS) și a hipertensiunii arteriale (88.2% vs 92.2%, p=0.06). Doar în ceea ce privește prevalența dislipidemiei s-a produs o scădere importantă (40.6% vs 30.3%, p<0.001). De asemenea, am observat că dacă inițial existau diferențe semnificative între sexe referitor la prevalența fumatului, obezității, dislipidemiei și a hipertensiunii, cu ocazia reevaluării aceste diferențe s-au atenuat (rămânând prezente doar pentru fumat și dislipidemie).

Cu ocazia primei evaluări, prevalența bolilor cardiovasculare a fost 60% (la femei 62.1% vs 57.8% la bărbați, p=NS), iar cu ocazia celei de-a doua evaluări s-a decelat o prevalență de 69.5% (la femei 69.8% vs 69.2% la bărbați, p=NS). O dată cu înaintarea în vârstă a subiecților s-a constatat creșterea prevalenței cardiopatiei ischemice (51.7% vs – 63% la evaluarea II), deși prevalența cardiopatiei ischemice silențioase a scăzut. În ceea ce privește evoluția în funcție de sexul pacienților, constatăm că s-au menținut diferențele existente cu ocazia primei evaluări. Datele complete sunt prezentate în Tabel 1.

**Tabel 1 Evoluția patologiei cardiovasculare în funcție de sexul pacienților**

		FEMEI Nr. (%)	BARBATI Nr. (%)	p
CARDIOPATIE ISCHEMICĂ	AN 1	147(55.71)	119(47.4)	<b>0.06</b>
	AN 2	153(65.1)	138(60.8)	NS
CARDIOPATIE ISCHEMICA SILENȚIOASĂ	AN 1	12(4.51)	8(3.2)	NS
	AN 2	1(0.4)	0(0)	NS
ANGINĂ PECTORALĂ STABILĂ	AN 1	56(21.2)	32(12.7)	<b>0.014</b>
	AN 2	58(24.7)	29(12.8)	<b>0.001</b>
INFARCT MIOCARDIC VECHI	AN 1	15(5.7)	30(12)	<b>0.013</b>
	AN 2	14(6)	30(13.2)	<b>0.008</b>

TULBURARI DE RITM	AN 1	62(23.5)	57(22.7)	NS
	AN 2	63(26.8)	57(25.1)	NS
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ	AN 1	26(9.8)	28(11.2)	NS
	AN 2	31(13.2)	30(13.2)	NS
ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL	AN 1	43(16.3)	50(19.9)	NS
	AN 2	41(17.4)	53(23.3)	NS
BOALĂ ARTERIALĂ PERIFERICĂ	AN 1	12(4.5)	25(10.01)	<b>0.025</b>
	AN 2	9(3.8)	30(13.2)	<b>0.001</b>

\* p - calculat între procentul înregistrat la femei vs cel înregistrat la bărbați (test  $\chi^2$  pătrat)

\* procentele s-au calculat raportat la numărul pacienților având sexul respectiv evaluați în anul respectiv

### Concluzii

- În decurs de un an s-a produs o scădere semnificativă a colesterolului seric, a procentului pacienților dislipidemici la ambele sexe, un rol important revenind probabil intervenției de consiliere.
- Restul factorilor de risc au cunoscut o evoluție aproximativ staționară sau ușor ascendentă.
- Chiar pe perioadă scurtă de timp (sub un an), s-a constatat creșterea prevalenței cardiopatiei ischemice (reducerea prevalenței cardiopatiei ischemice silențioase și creșterea prevalenței anginei pectorale de efort și a infarctului miocardic), creșterea prevalenței tulburărilor de ritm, a insuficienței cardiace, a bolii arteriale periferice.
- Datele dovedesc de fapt că peste 65 de ani patologia cardiovasculară nu mai reprezintă un apanaj al unui sex anume, iar creșterea prevalenței bolilor cardiovasculare poate fi atribuită în primul rând înaintării în vârstă cu un an a celor incluși, iar în al doilea rând faptului că intervenția efectuată inițial de evaluare a factorilor de risc a sesizat bolnavii asupra factorilor de risc și asupra posibilității existenței bolilor cardiovasculare bolilor cardiovasculare, ducând la depistarea într-un procent mai mare a unor boli cardiovasculare probabil existente la examinarea inițială dar nedignosticate prin screening -ul de rutină.

### Evaluarea tratamentului bolilor cardiovasculare la femei

Prevenția secundară a bolii ischemice, dar și a accidentelor vasculare cerebrale reprezintă un scop important, dar nu imposibil de atins. Pentru boala ischemică există evidențe clare că medicația, incluzând aspirina, statinele, IECA și beta-blocantele, reduce riscul de evenimente ulterioare. De asemenea, prevenția secundară a pacienților care au suferit un accident vascular cerebral este standardizată. Ideal este ca toți pacienții să primească medicația completă (în absența unor contraindicații certe).

Deși tratamentele bolii coronariene și accidentelor vasculare cerebrale au înregistrat progrese, cel puțin pentru moment, nu există date suficiente privind gradul și modul în care pacienții beneficiază de prevenție secundară. Un aspect important, neelucidat încă pe deplin, este reprezentat de tratamentul pe care femeile cu boli cardiovasculare îl primesc (știindu-se că ele sunt subtratate în comparație cu bărbații), dar acest aspect a fost mai puțin studiat cu referire la prevenția secundară medicamentoasă.

**Scopul studiului** de față a fost reprezentat de analiza medicației preventive utilizată de femeile în postmenopauză cu patologie cardiovasculară.

**Material și metodă** Am efectuat un studiu retrospectiv (pe un eșantion reprezentativ selectat din populația orașului Cluj-Napoca), cuprinzând un număr de 310 subiecți cu boală cardiovasculară, împărțiți în două loturi (150 femei cu vârsta medie  $69.22 \pm 9.16$  ani vs 160 bărbați cu vârsta medie  $65.9 \pm 8.09$  ani).

Studiul a fost realizat utilizând fișele medicilor de familie între februarie 2007-aprilie 2007, urmărindu-se atât factorii de risc cardiovascular, dar și medicația prescrisă de către medicul de familie (la indicația specialistului internist sau cardiolog). Pentru boala coronariană au fost considerate ca medicamente administrate pentru prevenția secundară IECA, beta-blocantele, statinele și antiagregantele plachetare, iar pentru accidentul vascular cerebral s-a considerat ca fiind importantă administrarea statinelor, antiagregantelor plachetare ± anticoagulantelor în cazul accidentelor ischemice, precum și a tratamentului hipotensor (indiferent de tipul accidentului vascular cerebral).

**Rezultate** La nivelul întregului lot, au fost identificați 203 (65.5%) pacienți cu boală ischemică (94 femei, adică 62.7% dintre pacienții incluși în lotul I vs 109 bărbați, adică 68.1% din cei cuprinși în lotul II,  $p=NS$ ). Nu au existat diferențe importante între cele două loturi privitor la utilizarea statinelor și betablocantelor la pacienții cu cardiopatie ischemică, sexul pacienților nereprezentând un „factor de risc independent” pentru utilizarea acestor clase de medicamente. Aproximativ 50% dintre pacienți au utilizat statinele și aproximativ 70% au utilizat beta-blocantele. Spre deosebire de cele două clase de medicamente

amintite, IECA și aspirina au fost mai puțin utilizate de către femei (79.8% vs 69.1%,  $p=NS$ , respectiv 72.5% vs 56.4%,  $p=0.019$ ), aceste diferențe persistând și după ajustarea în funcție de vârstă. Ceea ce s-a mai observat studiind medicația utilizată de pacienții cu cardiopatie ischemică a fost că la nici una din clasele de medicamente nu s-a depășit procentul de 75% în utilizarea medicamentului, cel mai puțin utilizate fiind statinele.

Am aprofundat analiza efectuată, prin studierea medicației administrată la pacienții sub și peste 75 de ani. Cei mai în vârstă, au primit medicație într-o proporție mai redusă comparativ cu cei sub 75 ani: beta-blocante 60% vs 75.8% ( $p=0.04$ ), statine 32% vs 54.2% ( $p=0.009$ ), aspirina 58% vs 67.3% ( $p>0.05$ ). Singura clasă de medicamente care este administrată mai frecvent la cei peste 75 de ani este reprezentată de IECA (82.2% la cei peste 75 de ani vs 72.5% la cei sub 75 de ani,  $p>0.05$ ). În rândul femeilor, procentul pacienților care utilizează o anumită medicație nu a depins de vârsta acestora (sub 75 vs peste 75 de ani). Considerând relația dintre tipul de cardiopatie ischemică și prevenția medicamentoasă, s-a constatat cei mai „favorizați” au fost bolnavii cu un infarct miocardic în antecedente, fără a se înregistra diferențe semnificative între femei și bărbați.

Dintre pacienții luați în studiu, un număr de 221 (71.3%) au prezentat accidente vasculare cerebrale, repartitia pe sexe fiind următoarea: 118 femei (78.7% din lotul I), respectiv 103 bărbați (64.4% din totalul celor cuprinși în lotul II),  $p=0.006$ .

Din cei 221 de pacienți cu accidente vasculare cerebrale, 213 (115 femei și 98 bărbați) erau hipertensivi. Dintre aceștia, majoritatea (98.6%) primeau tratament, neexistând diferențe semnificative între cele două loturi în ceea ce privește proporția pacienților cu AVC și hipertensivi care urmează tratament antihipertensiv (femei 99.1%, bărbați 98%,  $p=NS$ ). Considerând limitele impuse de ghidurile actuale, la un procent destul de redus dintre pacienți valorile tensiunii au fost cu adevărat controlate (21.2% la femei vs 23.3% la bărbați,  $p=NS$ ). În același timp, ratele de control ale valorilor tensiunii arteriale nu au fost influențate de tipul de accident vascular cerebral (16.7% la cele hemoragice, respectiv 22.4% la cele ischemice,  $p=NS$ ). Situația a fost similară între cele două loturi.

Nici sexul pacienților, nici una din următoarele variabile (vârsta, numărul accidentelor, timpul scurs de la primul accident, prezența tulburărilor motorii sau senzitive, prezența afaziei, a diabetului zaharat sau a infarctului miocardic în antecedente) nu au reprezentat factori de predicție independenți pentru controlul valorilor tensionale.

Dintre pacienții care au prezentat accidente vasculare cerebrale ischemice (adică 192 pacienți) doar 142 (74%), respectiv 69 (35.9%) au utilizat aspirină, respectiv statine. Dacă situația a fost aproximativ similară între femei și bărbați în ceea ce privește utilizarea aspirinei (72.2% vs 76.2%,  $p=NS$ ), în schimb statinele au fost mult mai des indicate femeilor (46.3% vs 22.6%,  $p=0.001$ ).

Pentru accidentele vasculare cerebrale ischemice, referitor la utilizarea aspirinei (pe baza analizei univariate și ulterior aplicând analiza multivariată) nici una dintre următoarele variabile - sexul, vârsta, numărul accidentelor vasculare, anii scurși de la primul accident, prezența tulburărilor motorii, senzitive sau afaziei, prezența fibrilației atriale, a diabetului zaharat sau a infarctului miocardic în antecedente - nu au reprezentat factori de predicție independenți. Pe baza analizei univariate și ulterior aplicând analiza multivariată, pentru utilizarea statinelor sexul, dislipidemia și diabetul zaharat și-au păstrat valoarea de variabilă predictivă independentă. Am studiat și proporția în care pacienții cu AVC-uri (indiferent de tip) au primit neurotrofice. În general, femeile au primit într-o proporție mai ridicată neurotrofice comparativ cu bărbații (84.7% vs 70%,  $p=0.001$ ), rezultat confirmat și de analiza multivariată efectuată care a arătat faptul că sexul pacienților influențează semnificativ administrarea de neurotrofice.

**Limitele studiului:** datele au fost colectate din fișele medicilor de familie, reflectând medicamentele prescrise și nu cele luate cu siguranța de pacienți. De asemenea nu s-au înregistrat contraindicațiile pentru medicamentele prescrise (studiul nerealizându-se doar pe pacienții care nu prezentau contraindicații relative sau absolute). În același timp a fost realizat pe un eșantion urban (centru universitar), existând posibilitatea ca procentele în care se administrează medicația să fie mai reduse dacă se efectuează pe un eșantion din mediul rural.

## Concluzii

- Nu au fost identificate diferențe importante între cele două sexe privitor la utilizarea statinelor și betablocantelor la pacienții cu cardiopatie ischemică.
- Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și aspirina au fost mai puțin utilizate de către femeile cu cardiopatie ischemică, aceste diferențe persistând și după ajustarea în funcție de vârstă.
- Situația este extrem de nefavorabilă, comparativ cu cea existentă la nivel european, procentele în care este utilizată medicația pentru prevenția secundară fiind reduse (maximum 75%).



- Majoritatea pacienților care au suferit accidente vasculare cerebrale erau hipertensivi, dar valorile tensionale post AVC sunt controlate la un procent redus de pacienți, situația nefiind influențată de sexul acestora sau de tipul accidentului vascular cerebral.

- Printre pacienții care au suferit accidente vasculare ischemice, proporția în care primesc aspirină sau statine este redusă la ambele sexe. Dacă utilizarea aspirinei nu a fost influențată de sexul pacienților, în ceea ce privește utilizarea statinelor femeile au fost favorizate (probabil și prin prisma faptului că ele sunt mai frecvent diabetice și dislipidemice).

- În ceea ce privește administrarea neurotroficelor aceasta a fost mai frecventă la sexul feminin.

## **Evaluarea factorilor de risc cardiovasculari și evoluția acestora la femeile aflate în postmenopauză, cu și fără tratament de substituție hormonală**

Prezența hormonilor estrogeni decalază debutul manifestărilor ischemice după vârsta de 55 ani. Multiple studii au fost efectuate pentru a decide dacă efectul terapiei de substituție hormonală (TSH) este favorabil/nu, efectele fiind diferite dacă terapia este inițiată precoce sau tardiv. Există studii care au arătat efectul favorabil al terapiei de substituție hormonală, dar în același timp există și combatanți ai acestei teorii (**WHI, HERS**). Analiza mai amănunțită a studiilor efectuate reliefează însă noi date, evidențiind importanța momentului inițierii medicației, a particularităților de abordare a pacientelor. Având în vedere multiplele dovezi pro și contra terapiei de substituție, controversa este încă deschisă, existând importante întrebări clinice (momentan fără răspuns) legate de utilizarea sau nu a terapiei de substituție hormonală.

**Scopul studiului** a fost reprezentat de determinarea efectului terapiei de substituție hormonală asupra factorilor de risc cardiovascular.

**Material și metodă** S-a efectuat un studiu prospectiv, incluzând un număr de 238 de femei cu vârsta medie de  $55.66 \pm 7.9$  ani (38 de femei cu terapie hormonală și 200 de femei fără terapie de substituție hormonală). A fost considerată ca terapie de substituție hormonală orice tip de tratament estrogenic indicat (estrogen conjugat, estradiol- tablete sau patch- sau alte preparate), cu sau fără asociere de progesteron. De asemenea, în această categorie au fost incluși și modulatorii receptorilor de estrogen (raloxifen). Nu s-au considerat ca făcând parte din această categorie anticoncepționalele orale sau preparatele conținând doar progesteron. Indicațiile terapeutice au fost făcute fie de către medicul specialist ginecolog, fie de către cel endocrinolog.

Au fost incluse femei aflate în menopauză (naturală sau chirurgicală), fără boli cardiovasculare, fiind înregistrate antecedentele heredocolaterale, mediul de proveniență, gradul de instruire, măsurătorile antropometrice (greutate, înălțime), valorile tensiunii arteriale, dacă sunt/nu fumătoare. La data selecției subiecților li s-au determinat glicemia, profilul lipidic și a fost înregistrată electrocardiograma. Pacientele au fost evaluate inițial și la un an de la prima evaluare.

**Rezultate** Cu ocazia primei evaluări (2007) nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri (cu vs fără terapie de substituție) referitor la valoarea medie a glicemiei sau a lipidelor serice. De asemenea, nu s-au înregistrat diferențe în ceea ce privește prevalența diabetului zaharat, a dislipidemiei, a supraponderiei și a obezității. În schimb, procentul subiecților fumătoare a fost mult mai ridicat în rândul celor cu terapie de substituție hormonală, în timp ce procentul pacientelor hipertensive a fost mai ridicat în rândul celor fără substituție hormonală. Nici cu ocazia celei de-a doua evaluări (2008) nu au fost decelate diferențe semnificative între cele două loturi referitor la valoarea glicemiei sau a lipidelor serice. La evaluarea la un an, prevalențele diabetului zaharat, a dislipidemiei, supragreutății, obezității au rămas aproximativ egale între cele două loturi. La nivelul lotului cu terapie de substituție, s-a înregistrat creșterea prevalenței diabetului - mai importantă decât cea înregistrată în rândul femeilor fără terapie de substituție hormonală -, creșterea proporției de paciente supraponderale), dar și scăderea prevalenței fumăturii și a dislipidemiei. În schimb, la lotul fără terapie, singurul factor de risc cardiovascular care a fost influențat semnificativ a fost reprezentat de hipertensiunea arterială (Tabel 2).

**Limitele studiului** sunt reprezentate de numărul mic de femei care utilizează terapie de substituție hormonală (atât datorita propriilor convingeri despre efectele acestei terapii, cât și datorită costului prohibitiv). De asemenea trebuie evidențiată diferența numerică între cele două subploturi, motivele fiind cele enumerate anterior.

**Tabel 2 Caracteristicile pacientelor luate în studiu în 2007, respectiv 2008**

	Inițial			La un an		
	Cu TSH	Fără TSH	p	Cu TSH	Fără TSH	P
Vârsta (ani)	49.13±5.39	56.90±7.7	<0.05			NS
Greutate (kg)	71.92±14.91	77.7±13.04	0.015	73.00±14.95	78.61±13.62	NS
Înălțime (cm)	161.29±5.74	161.45±6.22	NS	161.06±7.25	161.71±5.87	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.65±5.77	29.82±5.13	NS	28.04±4.92	30.11±5.1	NS
Glicemie (mg%)	97.15±18.96	106.72±34.98	NS	97.62±33.09	97.03±21.92	NS
Colesterol total (mg%)	213.76±39.27	215.18±43.02	NS	216.18±32.4	205.61±41.28	NS
HDL (mg%)	46.81±12.80	47.26±10.64	NS	52.12±8.04	56.54±34.91	NS
LDL (mg%)	136.84±35.16	131.79±41.02	NS	126.81±37.65	130.85±40.49	NS
Trigliceride (mg%)	146.52±75.52	147.99±59.81	NS	155.43±88.89	143.98±51.91	NS
DZ (%)	13.2	16	NS	25	21.5	NS
Dislipidemie (%)	84.2	77	NS	75	73.3	NS
Suprapondere (%)	28.9	41	NS	50	35.6	NS
Obezitate (%)	31.6	47	NS	31.3	49.2	NS
Fumat (%)	23.7	6	0.002	6.3	6.3	NS
HTA (%)	50	74	0.006	50	37.7	NS

### **Concluzii**

- Femeile care au urmat terapie de substituție au prezentat o îmbunătățire a profilului lipidic, scădere ponderală, scăderea prevalenței dislipidemiei și a fumatului.
- La lotul cu substituție hormonală, s-a înregistrat creșterea prevalenței diabetului zaharat, fenomen neînregistrat la lotul martor.
- Chiar dacă nu se poate afirma cu certitudine efectul favorabil al terapiei de substituție hormonală (administrată pe termen scurt), pare să influențeze în mod pozitiv (chiar dacă într-o măsură redusă) profilul cardiovascular, probabil și prin conștientizarea factorilor de risc. În consecință, cel puțin pentru moment, terapia de substituție hormonală nu se va indica femeilor în postmenopauză decât în alte scopuri decât acela de prevenție primară cardiovasculară.

## **Evaluarea relației dintre factorii de risc cardiovasculari clasici, boala cardiovasculară, terapia de substituție hormonală și moleculele de adeziune la femei în menopauză**

După cum bine se știe, o dată cu apariția menopauzei, apar o serie de alterări ale profilului cardiovascular (ale glicemiei, ale profilului lipidic, apariția obezității). Nu putem nega faptul că există numeroase date care au demonstrat că ateroscleroza reprezintă de fapt o „boală inflamatorie cronică”, iar o dată cu modificările vasculare se produc alterări ale markerilor inflamatori, dintre aceștia făcând parte și moleculele de adeziune (sICAM 1- intercellular adhesion molecule - și sVCAM 1 - vascular adhesion molecule -), cu rol important în inițierea leziunilor aterosclerotice.

Studiile anterioare au arătat creșterea nivelurilor moleculelor de adeziune la diferite categorii de pacienți cu boală coronariană sau boală cerebrovasculară. În același timp, unele au confirmat capacitatea moleculelor de adeziune de a prezice riscul la subiecții sănătoși sau la cei cu boală cardiovasculară (boală coronariană, arteriopatie cronică obliterantă sau accidente vasculare cerebrale), în timp ce alți autori s-au focalizat pe identificarea unor diferențe între cei cu și fără boală cardiovasculară. Oricum, cel puțin până în prezent, lucrurile nu sunt complet lămurite, mecanismele de acțiune ale moleculelor de adeziune fiind complexe și încă nu pe deplin elucidate.

### **Scopul studiului**

- Investigarea relației dintre factorii de risc cardiovasculari clasici (obezitate, fumat, diabet zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie) și moleculele de adeziune (sICAM 1 și sVCAM 1);
- Evaluarea capacității moleculelor de adeziune de a identifica pacientele cu boală cardiovasculară (aceasta fiind diagnosticată prin metode standard de diagnostic);
- Evaluarea modificărilor produse de terapia de substituție hormonală asupra moleculelor de adeziune.

### **Material și metodă**

S-au efectuat trei studii prospective, pe trei loturi diferite:

- Primul cuprinzând un număr de 35 femei fără boli cardiovasculare, la care menopauza a fost indusă chirurgical recent (sub un an). Indicația pentru efectuarea histerectomiei cu ovariectomie bilaterală a fost reprezentată de boli benigne ovariene și uterine, fiind excluse pacientele la care s-au decelat afecțiuni maligne.
- Al doilea cuprinzând un număr de 71 femei (LOTUL I cele 35 menționate anterior, LOTUL II 22 de femei cu menopauză instalată de mai bine de un an dar fără boli cardiovasculare și LOTUL III 14 femei cu boli cardiovasculare - infarct miocardic vechi, angină pectorală stabilă, accident vascular cerebral sau arteriopatie cronică obliterantă). Au fost excluse pacientele care prezentau boli inflamatorii intestinale, hepatite virale cronice, boli de sistem (toate acestea determinând creșterea nivelului moleculelor de adeziune).
- Al treilea cuprinzând 57 de femei – respectiv cele fără boli cardiovasculare, incluse în studiul anterior.

Au fost înregistrați factorii de risc cardiovascular. A fost considerată ca terapie de substituție hormonală orice tip de tratament estrogenic indicat cu sau fără asociere de progesteron, precum și modulatorii receptorilor de estrogen (raloxifen). Nu s-au considerat ca făcând parte din această categorie anticoncepționalele orale sau preparatele conținând doar progesteron. Indicațiile terapeutice au fost făcute fie de către medicul specialist ginecolog, fie de către cel endocrinolog. A fost înregistrată electrocardiograma. Dacă examenul clinic sau înregistrarea EKG a ridicat suspiciunea unei boli

cardiovasculare s-au efectuat ecocardiografie, test de efort sau alte investigații pentru a confirma sau infirma această suspiciune. Pentru toate pacientele au fost determinate moleculele de adeziune (sICAM 1 și sVCAM 1), din seruri stocate și congelate. Pentru determinarea acestora s-a folosit metoda ELISA.

## **RELAȚIA DINTRE FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI ȘI MOLECULE DE ADEZIUNE LA FEMEI CU MENOPAUZĂ RECENT INSTALATĂ**

Dintre pacientele incluse în studiu, un număr de 9 (25.7%) au fost fumătoare la momentul evaluării, 7 (20%) au fost foste fumătoare (dar la momentul realizării studiului renunțaseră), 25 (71.4%) dislipidemice, 2 (5.7%) diabetice, 12 (34.3%) hipertensive și 11(31.4%) obeze.

Valorile medii ale moleculelor de adeziune (înregistrate la nivelul întregului lot) au fost următoarele: pentru sICAM 1-  $396.9297 \pm 129.30$  ng/ml ; pentru sVCAM 1-  $656.1220 \pm 182.56$  ng/ml. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește valoarea sICAM 1 între pacientele fumătoare (în prezent) și nefumătoare, obeze și normoponderale, hipertensive și nonhipertensive, dislipidemice și nondislipidemice. În schimb, a existat diferență semnificativă între media sICAM 1 înregistrată la pacientele diabetice, comparativ cu cea înregistrată la pacientele fără diabet zaharat. Nu am înregistrat diferențe determinate de prezența fumatului, obezitității, dislipidemiei, diabetului zaharat, dar valoarea medie a sVCAM 1 a fost semnificativ mai redusă la cele care prezentau valori tensionale normale, comparativ cu cele diagnosticate cu hipertensiune arterială (chiar dacă se aflau sub tratament). Chiar dacă testele efectuate nu au atins semnificație statistică (probabil datorită numărului redus de paciente), majoritatea pacientelor diabetice și hipertensive s-au situat în percentilele superioare (valori peste 387.3 ng/ml pentru sICAM 1 și peste 597.16 ng/ml pentru sVCAM 1).

**Limitele studiului** sunt reprezentate practic de numărul redus de paciente, această problemă fiind determinată de considerente financiare.

### **Concluzii**

- Pacientele diabetice au prezentat valori ale sICAM 1 semnificativ mai mari comparativ cu cele care nu erau diabetice.
- Pacientele hipertensive au prezentat valori ale sVCAM 1 mai mari comparativ cu cele care erau normotensive.

## **EVALUAREA CAPACITĂȚII MOLECULELOR DE ADEZIUNE DE A IDENTIFICA PACIENTELE CU BOALĂ CARDIOVASCULARĂ**

Din totalul femeilor încadrate în studiu, un număr de 14 (19.7%) au prezentat boli cardiovasculare, dar nu au existat diferențe semnificative între femeile cu și fără boală cardiovasculară referitor la prevalența factorilor de risc cardiovascular.

Per global, un număr de 17(23.9%) dintre femei au fost fumătoare, 20 (28.2%) au fost obeze, 5 (7%) diabetice, 49 (69%) dislipidemice și 32 (45.1%) hipertensive. Au existat diferențe semnificative între grupul femeilor cu și fără boală cardiovasculară privind proporția pacientelor fumătoare și a celor hipertensive. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între grupul cu și fără boli cardiovasculare privitor la valorile medii ale sICAM1, respectiv sVCAM1.

Pentru sICAM 1, valoarea cutt-of (care permite cea mai bună combinație dintre sensibilitatea și specificitatea testului) a fost 388.1 ng/ml (sensibilitate 71.4%, specificitate 42.9%). Aria de sub curbă calculată a fost 0.549 (CI 95% 0.426 - 0.668 ng/ml). Pentru sVCAM 1 valoarea cutt-of a fost 685.59 ng/ml (sensibilitate 57.14%, specificitate 73.2%), iar aria de sub curbă 0.611 (CI 95% 0.487 - 0.725 ng/ml). Diferența între cele două arii de sub curbă a fost 0.06 (interval de confidență între -0.144 și 0.268), p=NS.

Am evaluat ulterior, posibilitatea ca puterea statistică să fie îmbunătățită dacă am evalua doar femeile la care menopauza este instalată de peste un an (sublotul II vs sublotul III). Rezultatele au fost mai bune comparativ cu lotul global. Astfel pentru sICAM 1, valoarea cutt-of a fost 228.4 ng/ml (sensibilitate 92.86%, specificitate 19.05%). Aria de sub curbă calculată a fost 0.505 (CI 95% 0.332 - 0.678 ng/ml), dar p=NS. Pentru sVCAM 1 valoarea cutt-of a fost 685.59 ng/ml (sensibilitate 57.14%, specificitate 85.7%), iar aria de sub curbă 0.668 (CI 95% 0.489 - 0.818 ng/ml), p=0.07. Diferența între cele două arii de sub curbă a fost 0.163 (interval de confidență între -0.0753 și 0.402), p=0.180.

**Limitele studiului:** eșantionul luat în studiu este redus din punct de vedere numeric (ducând la scăderea puterii statistice a studiului), motivul fiind reprezentat de considerente financiare. Dar prezentul studiu reprezintă doar un prim pas. Probabil că, capacitatea de identificare ar fi mai bună dacă evaluarea ar fi făcută pe categorii de patologie cardiovasculară.

**Concluzii** Deși sVCAM1 se află sub influența unor factori care, cel puțin până în prezent nu sunt pe deplin înțeleși și explicați (precum vârsta, prezența factorilor de risc cardiovascular), la femeile în postmenopauză, sVCAM 1 (comparativ cu sICAM 1) pare să fie un identificator mai bun al femeilor cu boală cardiovasculară.

## EVALUAREA INTERACȚIUNII DINTRE MOLECULELE DE ADEZIUNE ȘI TERAPIA DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ

Au fost luate în studiu un număr de 57 de femei, cu vârsta medie  $47.73 \pm 4.62$  ani fără boli cardiovasculare. Dintre femeile investigate 17 (29.8%) au început în anul 2008 terapie de substituție hormonală, iar 40 (70.2%) nu au dorit utilizarea acesteia. Vârsta medie a celor ce au început această terapie a fost  $45.65 \pm 4.27$  ani, iar a celor care nu utilizează această medicație este  $48.64 \pm 4.52$  ani ( $p=0.02$ ).

Terapia de substituție hormonală a fost mai ușor acceptată la femeile cu un nivel de instruire mai ridicat (liceu și facultate). Chiar dacă terapia a fost acceptată în prima fază, aceasta nu a fost urmată pe toată durata indicată de medicul specialist ginecolog sau endocrinolog. De asemenea, nu toate au dorit să vină la reevaluare - 18 nedorind să participe la reevaluare. Dintre cele rămase în studiu, doar 3 (adică 7.7%) au prezentat la reevaluare boală cardiovasculară. Nu au existat diferențe semnificative, între grupul celor care au dezvoltat boală cardiovasculară și grupul celor care nu au dezvoltat boală cardiovasculară privind vârsta medie, utilizarea terapiei de substituție hormonală, numărul de ani de la instalarea menopauzei, prevalența hipertensiunii, a obezității, a fumatului, a dislipidemiei, a diabetului zaharat.

Urmărind curbele de supraviețuire liberă de boală la cele care au utilizat sau nu terapie de substituție hormonală, am observat că, pe termen scurt, terapia de substituție nu determină efecte negative, părând chiar a avea un efect „ușor” protector (Logrank test,  $p=NS$ ) (probabil și datorită conștientizării riscului cardiovascular indus de menopauză). De asemenea, s-a remarcat faptul că nici valorile moleculelor de adeziune (încadrarea în grupele sub și peste valoare medie) nu determină diferențe în ceea ce privește supraviețuirea liberă de boală pe termen scurt. Referitor la evaluarea la un an prin prisma moleculelor de adeziune s-a observat scăderea la nivelul eșantionului global, a valorii medii a sICAM 1 și a sVCAM1.

**Limitele studiului** Trebuie menționată însă limita majoră a acestui studiu – eșantionul redus, acest impediment fiind datorat atât faptului că, după cum aminteam anterior, femeile sunt „speriate” de utilizarea acestei medicații, dar și considerentelor financiare (kitt-urile fiind extrem de scumpe).

### Concluzii

- Administrarea terapiei de substituție hormonală pe o perioadă scurtă nu a influențat semnificativ apariția bolii cardiovasculare.
- Terapia de substituție hormonală a determinat scăderea valorii moleculelor de adeziune (ca marker al disfuncției endoteliale), rezultatul fiind însă, în mod cert, (cel puțin în parte) datorat și conștientizării riscului indus de menopauză.

## Utilizarea algoritmilor de machine learning în evaluarea riscului cardiovascular

Diversitatea actuală a informațiilor, a făcut ca procesarea și achiziționarea datelor utile să devină un proces de o mare amploare, acest fenomen stând la baza apariției și dezvoltării conceptului de „data mining”. După cum se știe, data mining reprezintă un proces analitic care investighează seturi largi de date, căutând noi șabloane și relații între variabile, generalizând aceste relații într-un nou model, formulă sau arbore de decizie. Este capabilă să descopere noi cunoștințe fără a utiliza ipoteze predefinite, scopul său fiind descoperirea datelor noi, neașteptate, intuitive, analizând datele din diferite puncte de vedere și sumarizându-le în noi și utile informații. Data mining a devenit un instrument care îmbunătățește instrumentele statistice „clasice” utilizate pentru prezicerea tendințelor viitoare, fiind deja utilizată în medicină (spre exemplu în discriminarea între tumorile benigne și maligne). Machine learning reprezintă un subdomeniu al inteligenței artificiale, scopul său fiind reprezentat de conceperea și dezvoltarea algoritmilor care să permită computerelor să își îmbunătățească performanțele. Pentru a învăța, o „mașină” trebuie să analizeze experiențele trecute, cu scopul de a evidenția șabloane utile (care eventual ar putea scăpa analizei umane). Un arbore de decizie reprezintă un instrument de suport în luarea deciziilor, utilizând un graf tree-like. Sunt

utilizați în analiza deciziilor, pentru identificarea strategiilor optime sau pentru a descrie modul de calculare a probabilităților condiționate pentru diferite procese complexe. În construcția lor, „frunzele” reprezintă clasificări și „ramurile” conjuncții de factori. După cum aminteam în capitolele anterioare, bolile cardiovasculare reprezintă prima cauză de deces la femei. Tehnicile de data mining sunt capabile să identifice pacienții cu risc crescut, să definească cele mai importante variabile la pacienții cu boli cardiovasculare și, în același timp, să construiască un model pentru a evidenția relațiile existente între oricare două variabile.

**Scopul studiului** a fost reprezentat de utilizarea instrumentelor moderne de machine learning în prezicerea riscului cardiovascular. De asemenea, s-a urmărit compararea capacității diferitelor metode de data mining în evaluarea și cuantificarea relațiilor între factorii de risc cardiovascular și boala cardiovasculară, în funcție de sexul pacienților.

#### **Material și metodă**

A fost utilizat Weka 3-6-0 (Waikato Environment for Knowledge Analysis), un software open-source (probabil cel mai populară aplicație bazată pe algoritmi de machine learning). A fost scrisă în Java și dezvoltată de Universitatea Waikato.

În procesul de testare a ipotezelor, au fost incluse date referitor la 303 pacienți (145 bărbați și 158 femei), cu vârsta medie  $72.85 \pm 6.26$  ani. Tehnicile de data mining (Naive Bayes și J48) au fost aplicate asupra bazei de date.

**Rezultate** Utilizând InfoGainAttributeEval, Ranker method am evaluat importanța diferiților factori de risc cardiovascular în apariția sau nu a bolii cardiovasculare. La nivelul întregului eșantion, nu au fost evidențiate diferențe semnificative între cele două metode referitor la capacitatea de realizare a unei predicții corecte a bolii coronariene, a accidentului vascular cerebral sau a bolii arteriale periferice, pe baza prezenței sau absenței factorilor de risc cardiovascular.

Naive Bayes a clasificat corect 62.03% dintre instanțe în ceea ce privește prezența/absența bolii coronariene, 79.21% în ceea ce privește prezența/absența accidentului vascular cerebral și respectiv 94.06% referitor la boala arterială periferică. Rezultatele obținute cu ajutorul J48 au fost similare, procentele înregistrate fiind 60.40%, 79.87% și 94.06%. Aprofundând analiza, am observat că, dacă la pacienții cu cardiopatie ischemică Naive Bayes a reușit să captureze 80.44% dintre informațiile relevante, procentele înregistrate la cei cu accidente vasculare cerebrale, respectiv boala arterială periferică au fost incomparabil mai scăzute (0%). Pe de altă parte, la cei fără accidente vasculare cerebrale sau boală arterială periferică informațiile relevante au fost capturate în 99.17%, respectiv 100% din cazuri.

**Tabel 3 Rezultatele procesului de ierarhizare a atributelor**

Factor de risc cardiovascular	CI	AVC	BAP
Vârsta	1	4	4
Diabetul zaharat	2	1	5
Obezitate/supraponderie	3	6	2
Hipertensiunea arterială	4	7	6
Fumatul	5	5	1
<b>Sexul pacienților</b>	6	3	3
Dislipidemia	7	2	7

CI –cardiopatie ischemică; AVC- accident vascular cerebral; BAP- boală arterială periferică

Modelul realizat cu Naive Bayes a oferit rezultate medii în ceea ce privește identificarea pacienților cu boală ischemică (F-measure = 0.715) și mult mai bune în identificarea pacienților fără accidente vasculare cerebrale (F-measure = 0.884) și a acelor fără boală arterială periferică (F-measure = 0.969). J48 a reușit să captureze 72.6% din informațiile relevante la pacienții cu boală ischemică, dar nu a fost capabil să captureze informațiile la cei cu accidente vasculare cerebrale sau boală arterială periferică. Similar cu modelul realizat cu Naive Bayes, rezultate bune au fost obținute la cei cu boală ischemică (F-measure = 0.668), la cei fără accidente vasculare cerebrale (F-measure = 0.888) sau la cei fără boală arterială periferică (F-measure = 0.968).

**Limitele studiului** sunt reprezentate de numărul mic de pacienți, relațiile dintre factorii de risc cardiovasculari și boala cardiovasculară nefiind liniară, fiind necesare noi studii efectuate cu scopul de a testa noi metode de inteligență artificială.

#### **Concluzii**

- Utilizarea metodelor moderne de data mining a arătat că impactul factorilor de risc în producerea bolii coronariene, a accidentului vascular cerebral și a bolii arteriale periferice este diferit.

- Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două metode în ceea ce privește clasificarea corectă a pacienților, indiferent de sexul acestora.
- Ambele metode au reușit să identifice, într-un procent mediu, pacienții cu boală coronariană, dar nu au reușit să îi identifice pe cei cu accidente vasculare cerebrale sau boală arterială periferică.
- Capacitatea de capturare a informațiilor relevante a fost mai ridicată la femei, indiferent de metoda utilizată.

## CONCLUZII GENERALE

- Femeile peste 65 de ani prezintă mai frecvent factori de risc cardiovascular (hipertensiune, dislipidemie, obezitate, diabet zaharat), iar controlul lor se realizează, comparativ cu sexul masculin, într-o măsură mai redusă. La ambele sexe, prevalențele sunt mult mai ridicate comparativ cu cele raportate în alte țări.
- Prevalența cardiopatiei ischemice în general a fost mai ridicată la sexul feminin, accidentele vasculare cerebrale și boala arterială periferică au fost mai frecvente la sexul masculin, în timp ce insuficiența cardiacă a cunoscut prevalențe similare la ambele sexe.
- Sexul feminin a reprezentat „variabilă protectivă” doar în ceea ce privește apariția bolii arteriale periferice.
- Chiar pe perioadă scurtă, se constată o creștere importantă a prevalenței diferitelor tipuri de afecțiuni cardiovasculare, acest lucru arătând necesitatea evaluării frecvente din punct de vedere cardiovascular a subiecților peste 65 de ani.
- Atât prevenția secundară a bolii coronariene, cât și cea a accidentelor vasculare cerebrale, se realizează suboptimal în România, situația fiind mai gravă în cazul femeilor.
- Terapia de substituție hormonală administrată pe termen scurt nu a determinat recrudescența factorilor de risc cardiovasculari (cu excepția diabetului zaharat) - probabil și datorită conștientizării riscului cardiovascular.
- Valorile moleculelor de adeziune au fost crescute în general la pacientele hipertensive sau diabetice, părând să deceleze disfuncția endotelială precoce indusă de factorii de risc cardiovascular.
- sVCAM 1, comparativ cu sICAM 1, a fost un mai bun identificator al bolii cardiovasculare la femeile în menopauză.
- terapia de substituție hormonală, administrată pe perioada scurtă de timp, nu a determinat agravarea disfuncției endoteliale, cuantificată prin intermediul moleculelor de adeziune.
- Metodele moderne de data mining utilizate au arătat că implicarea factorilor de risc în producerea bolii cardiovasculare (boală ischemică, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică) este diferită, iar capacitatea de extragere a informațiilor relevante a fost mai ridicată la femei – aceasta reprezentând o premiză pentru utilizarea acestor instrumente moderne în stratificarea riscului cardiovascular.

**Cote bibliografice: 404**

## CURRICULUM VITAE

### DATE PERSONALE:

- ◆ Prenume, nume: Adela-Viviana Sitar-Tăut
- ◆ Naționalitate: română
- ◆ Locul și data nașterii: Cluj-Napoca, 20 mai 1976
- ◆ Domiciliul B-dul C. Brâncuși, Nr. 181/5, Cluj-Napoca, România
- ◆ Stare civilă: căsătorită
- ◆ Părinți: Dan-Mihai, profesor universitar, Universitatea „Bogdan-Vodă”, Cluj-Napoca; Maria: profesoara de Limba Rusă, actualmente pensionară
- ◆ Tel.: 0745-461244 e-mail:adelasitar@yahoo.com

## STUDII

- ◆ 1998-2004 **Facultatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu ”**, Secția Medicină Generală, absolvită cu media 9.28 - Lucrare de licență: **Recuperarea frecvenței cardiace ca măsură a variabilității frecvenței cardiace la pacienții cu cardiopatie ischemică**
- ◆ 1994 – 1999 **Facultatea de Științe Economice**, Cluj-Napoca, Profilul Economic, Modulul Cibernetică, Statistica și Informatică Economică, Specializarea: Informatică Economică, absolvită cu media 9.97 **șefă de promoție** - Lucrare de licență: **Informatica și decontările electronice bancare**
- ◆ 1990 – 1994 **Liceul „Tiberiu Popoviciu”**, Cluj-Napoca, Profil Informatică

## EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

- ◆ noiembrie 2006 - prezent, Doctorand cu frecvență, UMF “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca
- ◆ martie 2010 - prezent, medic specialist MEDICINĂ INTERNĂ, Cluj-Napoca
- ◆ februarie 2005- februarie 2010, medic rezident MEDICINĂ INTERNĂ, Cluj-Napoca
- ◆ februarie 2003- ianuarie 2005, asistent universitar Catedra de Informatica, Universitatea “Bogdan-Vodă” Cluj-Napoca
- ◆ octombrie 1999- februarie 2003, preparator, Catedra de Informatica, Universitatea “Bogdan-Vodă” Cluj-Napoca

## PREGĂTIRE POSTUNIVERSITARĂ

1. 2009 - Cursul “Actualități în gastroenterologie, hepatologie, endoscopie și oncologie digestivă”, Cluj-Napoca
2. 2008 - EACPR Educational Programme- “How to improve: advanced training programme in cardiac rehabilitation and exercise training”, Berna, Elveția
3. 2008 - EACPR Educational Programme- “How to set up and run a cardiac rehabilitation and exercise training programme”, Berna, Elveția
4. 2008 - Cursul “Controverse în cardiologie”, Cluj-Napoca
5. 2008 - Cursul de perfecționare universitară „Ultrasonografie generală - Modulul I și Modulul II (2009)
6. 2008 - Cursul „Curs insuficiență cardiacă acută” organizat de Grupul de Lucru de Insuficiență Cardiacă și Fundația ASCAR, Cluj-Napoca
7. 2007 - Cursul postuniversitar „ELECTROCARDIOGRAFIE CLINICĂ”
8. 2007- Cursul „Patologia pulmonară secundară-răsunetul patologiei cardiovasculare asupra plămânului”, Cluj-Napoca
9. 2006 - Cursul „ARCA” –aritmii cardiace, Cluj-Napoca
10. 2005 - Cursul „Recuperare cardiacă RE-CORD”, Cluj-Napoca
11. 2005 - Cursul postuniversitar „Noutăți în pneumoftiziologie”, Cluj-Napoca
12. 2003 - Cursul postuniversitar - Modulul Psiho-pedagogie

## PARTICIPARE LA CONGRESE

1. 2009 - al 48-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia
2. 2009 - Simpozionul Național cu tema “al XXIX-lea Simpozion de Gastroenterologie, Hepatologie și endoscopie Digestivă”, Cluj-Napoca
3. 2009 - al VIII-lea Congres European de Menopauză (European Congress on Menopause), Londra, Marea Britanie
4. 2009 - al XI-lea Congres European de Endocrinologie, Istanbul, Turcia
5. 2008 - Congresul EuroPrevent 2008, Paris, Franța
6. 2007 - al VI Congres Național al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Cluj-Napoca
7. 2007 - al 46-lea Congres Național de Cardiologie, Sinaia
8. 2007 - Conferința Națională a Grupurilor de Lucru ale Societății Române de Cardiologie, Brașov
9. 2007 - Simpozionul „Profilaxia bolii tromboembolice- abordare globală” Cluj-Napoca
10. 2007 - Simpozionul „Sindromul metabolic : de la teorie la practica clinică”
11. 2006 - al 45-lea Congres Național de Cardiologie, Poiana Brașov
12. 2006 - Al XXVII-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă”



13. 2006 - Simpozionul „Abordări terapeutice în patologia gastroesofagiană și hepatică”
14. 2005- al V-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională”, Călimănești
15. 2005 - al XV-lea Congres Național de Hepatologie, București
16. 2004 - European Congress of Radiology, Viena
17. 2002 - Zilele Oncologice Clujene”, Cluj-Napoca

**PARTICIPARE LA SIMPOZIOANE** – la alte 8 simpozioane naționale

### **PARTICIPARE LA ELABORARE DE CĂRȚI, BROȘURI**

1. Zdrenghea D, Pop D, **Sitar-Tăut A**, Cebanu M, Colcear D. Cum sa prevenim bolile de inima la femei, număr pagini 32- ghid practic –2008

### **ARTICOLE PUBLICATE ÎN EXTENSO**

1. Sitar-Tăut DA, **Sitar-Tăut AV**. Overview on How Data Mining Tools May Support Cardiovascular Disease Prediction. Acceptată spre publicare în Journal of Applied Computer Science & Mathematics, May or at later June 2010 (**BDI, B+**).
2. **Sitar-Tăut AV**, Zdrenghea D, Pop D. Bolile cardiovasculare la femeile în vârstă. Acta Medica Transilvanica Ediție bilingva 2009; 3: 28-33 (**B**).
3. **Sitar-Tăut AV**, Zdrenghea D, Pop D. Efectul terapiei de substituție hormonală asupra factorilor de risc cardiovascular. Acta Medica Transilvanica Editie bilingva 2009; 3: 51-55 (**B**)
4. Zdrenghea D, Pop D, **Sitar-Tăut A**, Cebanu M, Zdrenghea V. Drug secondary prevention in postmenopausal women with ischemic heart disease. Rom J Intern Med. 2009;47(1):41-5 (**BDI, B+**).
5. DA Sitar-Taut, L Mocean, **AV Sitar-Taut**. Research about implementing e-Procord – new medical and modeling approaches in IT&C age applied on cardiovascular profile evaluation at molecular level. JAQM 2009, 4:175-89 (**BDI, B+**).
6. **AV Sitar-Taut**, D Zdrenghea, D Pop, DA Sitar-Taut. Using machine learning algorithms in cardiovascular disease risk evaluation. Journal of Applied Computer Science & Mathematics 2009; 5(3): 29-32 (**BDI, B+**).
7. Dumitru Zdrenghea, **Adela Sitar-Tăut**, Dana Pop. Comparison between heart rate variability and recovery in ischemic patients. Rom J Intern Med 2007; 45,2:171-75 (**BDI**).

### **LUCRĂRI APĂRUTE ÎN EXTENSO ÎN VOLUMELE UNOR CONFERINȚE NAȚIONALE**

1. Sitar-Tăut DA, **Sitar-Tăut AV**, - Starea precară de sănătate a pacientului impune continuarea tratamentului: Aducerea la forma normală 2. Editura RISOPRINT, Cluj-Napoca, ISBN 973-656-447-9, 2003, p. 381-4.
2. Sitar-Tăut DA, **Sitar-Tăut AV**. Aducerea la forma normală 1: un prim pas spre însănătoșirea bazelor de date - Sesiunea de comunicări științifice „Universitatea Bogdan-Vodă” Cluj-Napoca 2003 Probleme Actuale ale Cercetării Economice, Juridice, Politice și Științifice, Editura RISOPRINT, Cluj-Napoca, ISBN 973-656-447-9, 2003, p 371-380
3. Sitar-Tăut DA, **Sitar-Tăut AV**. Is Normalization the Right Way for Databases Healing?-, International Workshop IE & SI – Ediția a II-a, Editura MIRTON, Timișoara, ISBN: 973-661-016-0, 2003, p. 129-32.
4. **Sitar-Tăut AV**, Sitar-Tăut DA. Asupra bazelor de date inteligente și multimedia. Sesiunea internațională de comunicări științifice: „Dezvoltare și performanțe universitare prin cercetare la început de mileniu, 2001, Editura RISOPRINT, ISBN 975-656-188-7, Cluj-Napoca, 2002 p. 85 – 92.
5. **Sitar-Tăut AV**, Sitar-Tăut DA. O scurtă privire asupra sistemelor distribuite– Sesiune jubiliară, Cluj-Napoca, 2002, Editura RISOPRINT, Cluj-Napoca, 2002.
6. Sitar-Tăut DA, **Sitar-Tăut AV**. Coloșii de date. Workshop-„Informatica economică și societatea informațională”, 10-11 mai 2002 Editura MIRTON, Timișoara, ISBN 973-585-691-3, 2002, p. 99-106.
7. Sitar-Tăut DA, **Sitar-Tăut AV**. Comerțul electronic – un pas spre succesul IMM-urilor-, Studii și cercetări economice, vol. XXII, –Workshop: „Informatica economică”, Cluj-Napoca, 7 – 9 iunie 2001, Editura RISOPRINT, ISBN 973-656-306-5.

### **PREZENTĂRI ORALE LA MANIFESTĂRI INTERNAȚIONALE**

1. **Sitar-Tăut A**, Pop D, Cebanu M, Penciu O, Cozma A, Zdrenghea DT. The relationship between cardiovascular risk factors and arterial stiffness – a matter of sex?, 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010

## LUCRĂRI COMUNICATE (POSTERE) LA MANIFESTĂRI INTERNAȚIONALE

1. Cozma A, **Sitar-Tăut A**, Cebanu M, Penciu O, Pop D, Zdrenghea DT. The relationship between cardiovascular risk factors, arterial stiffness, inflammation in metabolic syndrome patients. 6th International Symposium on Arterial Stiffness, Pecs, Ungaria 2010.
2. Procopciuc LM. **Sitar-Tăut AV**, Pop D, Olteanu I, Zdrenghea D. RAAS polymorphisms and hypertension in patients with metabolic syndrome (METS). A significant association of combined M235T with either T174M, OR ACE-I/D, OR A1166C polymorphisms with METS. 19th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension, Milano, Italia 2009
3. **Sitar-Taut AV**, Zdrenghea D, Cebanu M, Pop D, Soritau O, Stugren C. The relationship between circulating levels of endothelial adhesion molecules and cardiovascular risk factor in women with surgical induced menopause. European Congress on Menopause, Londra, UK Maturitas 2009; 63, suppl : S 62.
4. Ona D, Ona V, Lucan L, **Sitar A**, Zdrenghea D. Cardiovascular risk in the first year of HRT. European Congress on Menopause, Londra, UK Maturitas 2009; 63, suppl 1: S60.
5. **Sitar-Taut AV**, Cebanu M, Soritau O, Stugren C, Pop D, Zdrenghea D. A comparison between adhesion molecules (as markers of inflammation) in identifying cardiovascular disease in postmenopausal women. Al 21-lea European Congress of endocrinology, Istanbul, Turcia. Endocrine Abstracts 2009; 20 p 366.
6. Zdrenghea D, **Sitar-Taut AV**, Pop D, Cebanu M. Cardiac arrhythmias in old women in urban Romanian community. CardioRhythm 2009, Hong Kong, Europace 2009;11:i40-8
7. Pop D, Zdrenghea D, Procopciuc L, **Sitar-Taut AV**, Popa A. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in heart failure patients with atrial fibrillation. CardioRhythm 2009, Hong Kong, Europace 2009; 11:i19-22.
8. Pop D, Zdrenghea D, **Sitar-Taut AV**, Cebanu M, Colcear D, Borz B. Particularities of the Cardiovascular Risk in Old Women in an Urban Romanian Community. Al 16-lea World Congress of Cardiology, Buenos Aires, Argentina. Circulation, 2008; 118(12): e332.
9. Pop D, Zdrenghea D, **Sitar-Tăut AV**, Cebanu M, Colcear D. *Are cardiovascular risk factors different in old women and men?* Al 14-lea World Congress on Heart Disease, Toronto, Canada Journal of Heart Disease 2008:107 ISSN 1556-745.
10. Pop D, Zdrenghea D, Procopciuc L, Cebanu M, **Sitar-Taut AV**. *The effect acute exercise upon adiponectin and leptin in overweight subjects*. Al 7-lea International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases Prevention and Intervention—Health policies, Venice, Italia Journal of Clinical Lipidology. 2008; 2(5S):S23
11. **Sitar-Taut AV**, Cebanu M, Zdrenghea DT, Pop D, Petrovai D. Drug secondary prevention in postmenopausal women with cardiovascular disease. EuroPrevent 2008, Paris, Franța. Euro J of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2008; 15:(S1) :S51 -2.
12. Zdrenghea D, Ilea M, **Sitar-Tăut AV**. Cardiac peptides during exercise in ischemic and nonischemic heart failure patients. EuroPrevent 2007, Madrid, Spania.
13. Tripon S, Grigorescu M, **Sitar-Tăut AV**, Chiorean E, Lupsor M, Badea R. Gamma-glutamyltransferase in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology 2007- Portoz.
14. Zdrenghea D, **Racovițan A**, Pop D, Dindeal A. A Comparison between Heart Rate Variability and Recovery in Ischemic Patients- -”8th World Congress of Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention”. 2004, Dublin, Ireland.

## PREZENTĂRI ORALE LA MANIFESTĂRI NAȚIONALE

1. Congresul National de Cardiologie, Sinaia, 19-22 sept 2009- în cadrul Sesiunii “Tânăru investigator”. **Sitar-Tăut AV**, Pop D, Zdrenghea D, Procopciuc L, Roșu R, Popa A. Polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinei și a receptorului de tip I a angiotensinei II la pacienții cu insuficiența cardiacă și fibrilație atrială. Sinaia, 19-22 sept 2009.
2. **Racovițan AV**. Sindroame paraneoplazice lucrare prezentată la „Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești Medicalis din cadrul Zilelor UMF „Iuliu Hațieganu” 2002.

3. **Racovițan AV**. Aspecte privind sistemele informaționale medicale – în cadrul Sesiunii jubiliare de Comunicări Științifice „Creștere Economică, Dezvoltare, Progres” organizată de Universitatea „Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, 2000.
4. **Racovițan AV**. HRR măsură a HRV la pacienții cu cardiopatie ischemică, la „Congresul Național Medicalis 2003”.

## LUCRĂRI COMUNICATE (POSTERE) LA MANIFESTĂRI NAȚIONALE 9 (1 prim –autor)

### PREMII

1. Zilele Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2009 –**PREMIUL I, SECȚIUNEA DISCIPLINE MEDICALE - Sitar-Tăut AV**, Pop D, Zdrenghia D, Procopciuc L, Roșu R, Popa A. Polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinei și a receptorului de tip I a angiotensinei II la pacienții cu insuficiența cardiacă și fibrilație atrială.
2. Congresul Național de Cardiologie, Sinaia, 2009- în cadrul Sesiunii “Tânărul investigator”-**MENTIUNE - Sitar-Tăut AV**, Pop D, Zdrenghia D, Procopciuc L, Roșu R, Popa A Polimorfismul genetic al enzimei de conversie a angiotensinei și a receptorului de tip I a angiotensinei II la pacienții cu insuficiența cardiacă și fibrilație atrială.
3. a-VIII-a ediție a Congresului național pentru studenți și tineri medici”, București, 2004 - **PREMIUL II** Popița C, Roșca L, **Racovițan A**. Ecografia în diagnosticul recidivelor cancerului ovarian operat și chimiotratat.

### ALTE PREMII

1. Concursul de propuneri privind asigurarea calității, vizibilității și interdisciplinarității programelor doctorale finanțat prin proiectul POSDRU -Instrument informațional pentru creșterea calității, vizibilității și interdisciplinarității programelor doctorale- **LOCUL I** - echipa doctoranzi formată din Cozma Angela, Corșatea Elena, **Sitar-Tăut Adela-Viviana** <http://users.utcluj.ro/~tecrisan/bddoct/rezultate.pdf>

### PROIECTE CERCETARE NAȚIONALE CÂȘTIGATE PE BAZA DE CONTRACT - DIRECTOR

1. Particularități ale bolilor cardiovasculare la femeile în postmenopauză. Grant TD nr. 158/2008. **Director de proiect dr. Sitar-Tăut Adela.**
2. Drug secondary prevention in postmenopausal women with cardiovascular disease. Grant MC **Director de proiect dr. Sitar-Tăut Adela.**

### PROIECTE CERCETARE NAȚIONALE CÂȘTIGATE PE BAZA DE CONTRACT - MEMBRU

1. E-procord – noi abordări medicale și de modelare în era IT & C în evaluarea profilului cardiovascular la nivel molecular. Diferențe determinate de sex, vârsta și patologie prezentă. Director proiect: DA Sitar-Tăut - participare în **calitate de membru.**
2. Rolul ablației cu radiofrecvență în abordarea terapeutică a flutterului atrial grant nr 1542. Director proiect: prof dr. Zdrenghia Dumitru - participare în **calitate de membru.**
3. Optimizarea tratamentului bolilor cardiovasculare degenerative la femei în postmenopauză" (MENOCARD). Director Prof. dr. D. Zdrenghia.- participare în **calitate de membru.**
4. Centrul de cercetare pentru conducerea afacerilor IMM-urilor din România utilizând bazele de date cu utilizatori multipli - **în calitate de membru.** Director proiect: Prof. Dr. Ioan Lazăr (Facultatea de Științe Economice și Gestiunea Afacerilor), desfășurat în perioada 1999-2002, grant nr.25/2000- participare în **calitate de membru.**

**MEMBRU AL ASOCIAȚIILOR PROFESIONALE** Societatea Română de Gastroenterologie

**LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE** Engleză, Franceză

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**PARTICULARITIES OF CARDIOVASCULAR  
DISEASES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**

**ABSTRACT OF PhD THESIS**

**PhD student: Adela-Viviana Sitar-Tăut**

**Scientific coordinator: Prof. Dr. Dumitru Zdrenghea**

**Cluj-Napoca  
2010**

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>GENERAL PART</b>	<b>5</b>
1. EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASES	5
2. MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASES	7
3. CARDIOVASCULAR RISK FACTORS	12
4. CORONARY ARTERY DISEASE	30
5. HEART FAILURE	44
6. ARRHYTHMIAS	46
7. PERIPHERAL ARTERY DISEASE	49
8. STROKE	49
9. CARDIAC REHABILITATION	51
10. HORMONE REPLACEMENT THERAPY (HRT)	53
11. FUTURE PERSPECTIVES AND RISK MANAGEMENT	55
<b>PERSONAL RESEARCH</b>	
1. PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN WOMEN OVER THE AGE OF 65	58
2. EVOLUTION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN WOMEN (FOLLOW-UP AT 1 YEAR)	108
3. EVALUATION OF THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN WOMEN	121
4. CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND THEIR EVOLUTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN, WITH OR WITHOUT HORMONE REPLACEMENT THERAPY	148
5. THE RELATIONSHIP BETWEEN CLASSIC CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, CARDIOVASCULAR DISEASE, HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND THE ADHESION MOLECULE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN	157
6. USING MACHINE LEARNING ALGORITHMS IN CARDIOVASCULAR DISEASE RISK EVALUATION	190
<b>GENERAL CONCLUSIONS</b>	<b>196</b>
<b>BIBLIOGRAPHY</b>	<b>198</b>

**Key words:** cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, hormone replacement therapy, treatment, women, inflammation, machine learning algorithms

Cardiovascular diseases currently represent the first cause of mortality in both sexes, exceeding much more other causes apparently more frequent (neoplastic diseases). It is worrying the fact that both in the general population and at the medical community level this reality is ignored, considering that women are protected – this being reflected by the inclusion to a small extent of the women in clinical trials, but especially by their under treatment (despite the recommendations in the current guidelines).

The case became alarming, so that at European and World level sensitization campaigns were launched in past two years (2007-2009), like “Women at Heart”, respectively “Go Red for Women”, by underlining the preoccupation, on international level for this issue.

Nevertheless, the recognition and the proper and early treatment of the cardiovascular risk factors and of the cardiovascular diseases in women, are not easy to achieve, taking into account the polymorphism of the manifestations of cardiovascular affections in “the fair sex”, being necessary the performance of surveys which should reflect their particularities and should sound the alarm upon the treatment deficiencies.

In Romania, the case is not very good, as there is not any data related to the prevalence of risk factors, of cardiovascular diseases, of the treatment followed by the women with this pathology, there is only the suspicion of some significant differences between sexes.

The financial aid for this paper was made with the help of three research projects - **grant CEEEX no. 98/2006 – MENOCARD**, project Manager Prof. dr. D Zdrenghea, **grant CNCSIS TD 158/2008 “Particularities of the cardiovascular diseases in postmenopausal women”, Project Manager PhD student Adela Sitar-Tăut and grant CNCSIS ID\_2246 - E-Procord**, project Manager dr. Dan-Andrei Sitar-Tăut.

**In the theoretical part** of the thesis are reviewed the epidemiology of cardiovascular diseases, the mechanisms involved in their appearances, the cardiovascular risk factors, by following up the pointing out of the differences existent between the two sexes. There are underlined the particularities of cardiovascular diseases (coronary artery disease, heart failure, cardiac arrhythmias, peripheral artery disease, stroke) in women, by following up the specific mechanisms and sym symptomatology, the application of diagnosis and treatment methods, as well as the particularities of the cardiovascular reahilitation programs. It is also pointed out the current role of the hormone replacement therapy, the controversies related to it.

**The special part** includes more research directions: the prevalence of the cardiovascular risk factors and of the cardiovascular diseases in women over the age of 65, the progress of pathology during one year follow-up, the application of secondary prevention in women, the effects of the hormone replacement therapy upon the cardiovascular risk profile, the way the cellular molecules adhesion (as markers of endothelial dysfunction) are affected by the presence of cardiovascular risk factors, their capacity to identify the cardiovascular disease in women, as well as their relation with the hormone replacement therapy. The last part of the paper includes a short part of use of the machine learning algorithms in the evaluation of cardiovascular risk. The practical part is structured in six chapters.

## **Prevalence of cardiovascular risk factors and of cardiovascular diseases (CVD), on women over the age of 65**

**The purpose of the study** was represented by:

- evaluation of the cardiovascular risk factors on subjects over the age of 65 (by stating the particularities related to female sex);
- evaluation of the categories of cardiovascular pathology on subjects over the age of 65 (by stressing upon intersexual differences);
- evaluation of the severe indices of the cardiovascular diseases, depending on the subjects’ sex;
- evaluation of the changes appearing related to the entities mentioned previously (after one year).

**Material and method:** A retrospective study has been performed, based on the general practions’ records, which followed up the creation of an epidemiologic investigation related to cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases, on persons over the age of 65 by pointing out the particularities determined by the sex of the subjects taken for the study. Subsequently, the patients were seen prospectively for the pointing out of the changes appearing on the level of the cardiovascular risk profile, as well as of the cardiovascular diseases, throughout one year.

A number of 515 patients spread in two lots have been included in the survey: first lot formed of 264 women (51.3% of the total of patients) and the second one formed of 251 men (48.7% of the total of patients). In the evaluation were followed up the following parameters: anthropometric measurements, body mass index, blood pressure, smoking, the lipid profile (total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), glicemia, cardiovascular affections present and their treatment.

**Results** At the level of the entire sample, there were no significant differences between women and men related to the percentage of the subjects who suffered from diabetes mellitus (21.2% vs 16.7% vs  $p>0.05$ ), but there was a significantly high number of dyslipidaemic women (48.5% vs 32.3%  $p<0.001$ ), obese (29.5% vs 20.3%  $p=0.02$ ), hypertensive (91.3% vs 84.9%  $p=0.02$ ). On the other hand, smoking was predominant in the male sex (7.4% in women vs 18.1% men,  $p=0.008$ ).

By studying the dislipidemic patients, we noticed that there were no differences between the two sexes regarding the proportion of those who showed high triglycerides (women 10.9% vs men 16.1%,  $p = NS$ ), or high cholesterol (women 45.3% vs men 49.3%,  $p = NS$ ), or both fractions high (women 43.8% vs men 34.6%,  $p=NS$ ). As what obesity is concerned, we have not noticed significant differences between the sexes regarding the proportion of the subjects with first, second or third degree obesity. On diabetic patients, both the control of the glicemia and the values of recorded seric lipids were approximately similar between two sexes. Only related to HDL-cholesterol was recorded on diabetic patients a significant difference between sexes (women presenting greater values). Women presented hypertension to a significantly higher proportion, and among the hypertensive patients they were diagnosed more frequently with severe HTA (25.7% vs 12.7%,  $p<0.05$ ), whilst average or light HTA was more frequently recorded on male sex.

By comparing women under 75 with men under 75, we haven't noticed significant differences between women and men regarding the proportion of hypertensive patients (90.2% vs 83.4%,  $p=NS$ ); on the other hand, we notice differences related to the proportions of the diabetic patients (21.6% vs 12.7%,  $p=0.049$ ), dyslipidaemic (54.2% vs 38.2%,  $p=0.006$ ), obese (30.1% vs 18.1%,  $p=0.02$ ) and smokers (9.2% vs 24.4%,  $p=0.006$ ). As we may notice from the above-mentioned data, women suffered in significantly higher extent dyslipidaemia, diabetes mellitus and obesity. These differences are reduced once with ageing, so that in the patients over 75 the difference was kept only regarding the prevalence of dyslipidaemia.

In an univariate analysis, the age over 75, hypertension, the diabetes mellitus and the smoking represented risk factors for the cardiovascular disease, but the use of logistic regression (stepwise method) on the present sample showed that from all cardiovascular risk factors (patients' sex, age, hypertension, smoking, obesity, dyslipidaemia, diabetes mellitus), only the age (over 75), and diabetes mellitus represented independent risk factors for the cardiovascular disease ( $OR_{age>75} = 2.08$ , confidence interval 95% 1.22-3.55, respectively  $OR_{DZ} = 2.43$ , CI 95% 1.22-4.84). Patients' sex did not represent an independent risk factor for the appearance of cardiovascular disease.

Ischemic heart disease prevalence was higher amongst women (55.7% vs 47.4%,  $p=NS$ ), difference which maintained when we detailed the analysis depending on the different types of ischemic heart disease (silent ischemia (4.51% vs 3.2%,  $p>0.05$ ); stable angina (21.2% vs 12.7%,  $p=0.014$ ); other forms of ischemic heart disease - arrhythmias and conduction disturbances, heart failure - women 24,24% vs men 19,52%,  $p=NS$ )). On the other hand, old myocardial infarction was more frequently registered in men (5.7% vs 12%,  $p=0.013$ ).

Congestive heart failure was diagnosed on 54 patients – 26 (9.8%) of women, respectively 28 (11.2%) of men, ( $p=NS$ ). We have not noticed differences between the two sexes related to the mean age of the patients with congestive heart failure (in women  $77.35\pm 6.63$  years vs  $76.07\pm 6.32$  years in men,  $p=NS$ ), women showed more seldom ejection fraction under 40% (7.69% vs 17.85%,  $p=NS$ ).

There were no significant differences between men and women related to the prevalence of arrhythmias and conduction disturbances (23.5% vs 22.7% of men,  $p>0.05$ ), their type (chronic atrial fibrillation was dominant), their etiology being ischemic to the greatest extent, in both sexes (87.1% vs 84.2%,  $p=NS$ ).

The sample evaluation also showed that the stroke, as well as peripheral artery disease (PAD) were more frequent in men – cerebral stroke 16.3% in women vs 19.9% men ( $p=NS$ ), respectively PAD 4.5% in women vs 10.1% men, ( $p=0.025$ ). Even if men suffered from cerebral strokes in younger ages ( $64.67\pm 6.75$  years vs  $70.46\pm 9.20$  years,  $p=0.007$ ), the use of multivariate analysis showed that only diabetes mellitus represented an independent risk factor for the appearance of cerebral stroke ( $OR_{DZ} = 2.1662$ , CI 95% 1.29-3.61), the patients' sex being not an independent risk factor. We should underline that although men suffered more frequently from more cerebral strokes/person, there was no difference between the two sexes, related to the presence of motion disturbances (women -51.2% vs men 60%,  $p=NS$ ), of remaining aphasia (women -

11.6% vs men 22%,  $p=NS$ ), but in women were recorded to a more significant percentage sensitive disturbances (14% vs 2% of the men), ( $p=0.04$ ).

In the group under the age of 75, women showed a significantly higher prevalence of stable angina (24.2% of the women vs 12.1% of the men,  $p=0.008$ ), while in men were detected more frequently myocardial infarctions (5.9% of the women vs 14% of the men,  $p=0.02$ ), strokes (11.8% of women vs 21.7% of men,  $p=0.023$ ) or peripheral artery disease (3.3% of women vs 11.5% of men,  $p=0.008$ ).

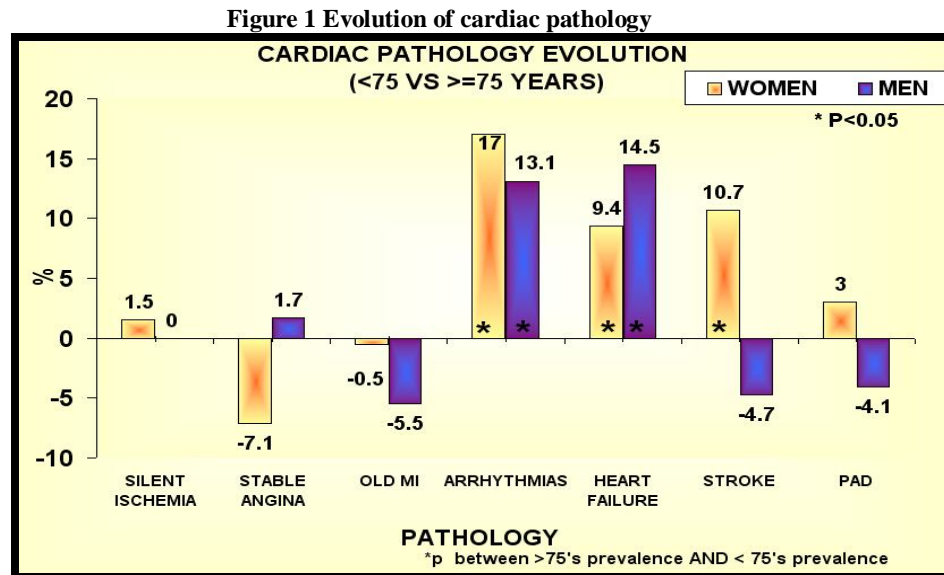
The two sexes responded similarly once with ageing, the prevalence of ischemic heart disease, of heart failure, of the arrhythmias or of the cerebral strokes increased. The evolution of pathology in the two sexes is showed in Figure 1. The percentages on the chart indicate the changes of the prevalence of the different cardiovascular disease (in the two sexes), comparison between the two groups (under the age of 75 vs older or equal to the age of 75). The differences are calculated as prevalence recorded in those over the age of 75 minus the prevalence detected in those under 75.

**The study's limits** are represented by the collection of the data from the general practitioners' records (as there was the possibility of some incomplete information).

### Conclusions

- Amongst the subjects over the age of 65, women showed more frequently dyslipidaemia, obesity, hypertension, whilst men were more frequently smokers.

If before reaching the age of 75 women showed more frequently dyslipidaemia, diabetes mellitus and obesity, these differences disappeared once with ageing (not being recorded on those over the age of 75), the only exception being presented in the dyslipidaemia



- The prevalence of the risk factors was much higher in comparison with other countries and even with the previous reports for Romania.

- Not only the diabetic patients, but also the hypertensive reached the targets indicated by guides to a small extent.

- More aggressive strategies (including the change of the lifestyle) are necessary, taking into account the fact these factors represent important predictors of cardiovascular events.

- The coronary heart disease prevalence detected was higher in feminine sex regardless the age group (under and over the age of 65), even if the differences have not been statistically significant. If the male sex did not represent an independent risk factor for the cardiovascular disease, for the coronary heart disease in general, it represented a risk factor for the myocardial infarction. The female sex represented a risk factor for the stable angina.

- On the present sample the prevalence of heart failure was similar on both sexes, without any difference concerning the age of appearance (even if literature states that heart failure appears on older women), women showing more frequently normal ejection fraction.



- Arrhythmias were recorded in equal proportions in both sexes, without significant differences related to etiology, the most frequent arrhythmia being represented, in both sexes, by the atrial fibrillation.
- Strokes and peripheral artery diseases were more frequently registered in the male sex, men suffered more strokes in younger ages, in a greater number. If the presence of motion disorders and the residual aphasia have not been significantly influenced by the patients' sex, the sensitive disorders have been more frequently recorded in the female sex. The patients' sex was not an independent risk factor for the occurrence of cerebral strokes accidents or for the appearance of peripheral artery disease.
- By the fact that this equalization/inversion of the prevalence of cardiovascular diseases in the two sexes (with the important increase of the prevalence in female sex) takes place after the age of 75 and especially after the age of 80, the results obtained show that our population is an aged population from the cardiovascular point of view, with an accelerated evolution of cardiovascular diseases.

### **Evolution of the risk factors and of cardiovascular diseases (observation after one year) in women**

In this part of the research, we intended the reevaluation of the patients included in the previous section (a prospective study). Based on the direct evaluation or on the information included in the general practitioners' files, was followed up the cardiovascular evolution of these patients (risk factors, respectively cardiovascular disease).

**Material and method:** A prospective study has been carried out, an epidemiological investigation related to the cardiovascular risk factors and the cardiovascular diseases in people over the age of 65 by pointing out the particularities determined by the sex of the subjects taken for the study. Subsequently we emphasized of the changes appearing on the level of cardiovascular risk profile, as well as of cardiovascular diseases for one year.

The original evaluation was made on 515 patients (264 women and 251 men). On the second evaluation 53 patients were lost from the study (death/for whom we couldn't take information, as they were excluded from the general practitioners' files), remaining 462 patients (235 women, respectively 227 men).

**Results** Globally, there were no differences between the first (in 2007) and the second evaluation (in 2008) related to the prevalence of smoking (12.3% vs 12.5%, p=NS), of obesity (25% vs 26%, p=NS), of diabetes mellitus (19% vs 22.9%, p=NS) and of hypertension (88.2% vs 92.2%, p=0.06). Only in the case of dyslipidaemia prevalence was recorded a significant drop (40.6% vs 30.3%, p<0.001). Also, we noticed that if initially there were significant differences between sexes related to smoking, obesity, dyslipidaemia and hypertension prevalence, upon the reevaluation, these differences were reduced (remaining present only for smoking and dyslipidaemia).

If on the first evaluation, the prevalence of cardiovascular diseases was 60% (in women 62.1% vs 57.8% in men, p=NS), in the second evaluation was noticed a prevalence of 69.5% (in women 69.8% vs 69.2% men, p=NS). As the subjects aged, was found the increase of the prevalence of ischemic heart disease (51.7% vs – 63% on the second evaluation), although the prevalence of silent ischemic heart disease had decreased. Concerning the evolution depending on the patients' sex, we noticed that the differences from the first evaluation have maintained. The complete data is shown in Table 1.

<b>Table1 Evolution of cardiovascular pathology depending on patients' sex</b>				
		WOMEN	MEN	p
		Nr. (%)	Nr. (%)	
ISCHEMIC HEART DISEASE	YEAR 1	147(55.71)	119(47.4)	<b>0.06</b>
	YEAR 2	153(65.1)	138(60.8)	NS
SILENT ISCHEMIA	YEAR 1	12(4.51)	8(3.2)	NS
	YEAR 2	1(0.4)	0(0)	NS
STABLE ANGINA	YEAR 1	56(21.2)	32(12.7)	<b>0.014</b>
	YEAR 2	58(24.7)	29(12.8)	<b>0.001</b>

OLD MYOCARDIAL INFARCTION	YEAR 1	15(5.7)	30(12)	<b>0.013</b>
	YEAR 2	14(6)	30(13.2)	<b>0.008</b>
ARRHYTHMIAS	YEAR 1	62(23.5)	57(22.7)	NS
	YEAR 2	63(26.8)	57(25.1)	NS
HEART FAILURE	YEAR 1	26(9.8)	28(11.2)	NS
	YEAR 2	31(13.2)	30(13.2)	NS
STROKE	YEAR 1	43(16.3)	50(19.9)	NS
	YEAR 2	41(17.4)	53(23.3)	NS
PERIPHERAL ARTERY DISEASE	YEAR 1	12(4.5)	25(10.01)	<b>0.025</b>
	YEAR 2	9(3.8)	30(13.2)	<b>0.001</b>

\* p – calculated between the percentage recorded in women vs that recorded in men (test  $\chi^2$  square)

\* percentages were calculated reported to the number of patients with the respective sex evaluated in respective year

### Conclusions

- Throughout a year took place a significant decrease of seric cholesterol, of the percentage of the dyslipidaemic patients in both sexes, an important role was probably due to the counseling intervention. The rest of the risk factors met an approximately stationary progress or slightly ascendant.

- Even on a short period of time (under one year) was noticed the increase of the prevalence of ischemic heart disease (drop of silent ischemia prevalence and the increase of the prevalence of stable angina and of the myocardial infarction), the increase of arrhythmias prevalence, of heart failure, of the peripheral artery disease.

- In fact, the data prove that over the age of 65 the cardiovascular pathology is not an appanage of a certain sex any longer, and the increase of cardiovascular disease prevalence can be attributed firstly to ageing with one year of those included, and in the second year to the fact that the intervention performed initially before the evaluation of the risk factors informed the patients upon the risk factors and upon the possibility of the existence of cardiovascular disease, leading to the finding to a greater percentage of some cardiovascular diseases probably existent on initial examination, but not diagnosed by routine screening.

### Evaluation of the treatment of cardiovascular diseases in women

Secondary prevention of ischemic disease and stroke represent an important goal, but not impossible to reach. For the ischemic disease there are clear evidences that medication, including aspirin, statins, IECA and beta - blockers reduce the risk of ulterior events. In addition, the secondary prevention of the patients who suffered a stroke is standardized. Ideally, all patients should receive complete medication (in the absence of clear contraindications).

Although the treatments of coronary heart disease and of the stroke have recorded progresses, at least for the moment, there are no sufficient data related to the degree and method in which the patients benefit from secondary prevention. An important aspect, yet not fully elucidated, is represented by the treatment which the women with cardiovascular diseases receive (as it is known that they are under treated in comparison with men), but this aspect was less studied related to the secondary medication prevention.

**The goal of the present survey** was represented by the analysis of secondary preventive medication used by postmenopausal women with cardiovascular pathology.

#### Material and method

We performed a **retrospective** study (on a representative sample selected from the population of Cluj – Napoca city), comprising a number of 310 subjects with cardiovascular disease, distributed in two lots (150 women, mean age  $69.22 \pm 9.16$  years vs 160 men, mean age  $65.9 \pm 8.09$  years). The study was carried out using the general practitioners' files, between February 2007-April 2007, by following up both the cardiovascular risk factors and the medication prescribed by the family doctor (on the indication of the specialist internist or of the cardiologist). For the coronary heart disease were considered as administered medication for the secondary prevention IECA, beta-blockers, statins and the antiplatelet medication, and for the stroke was considered as important the administration of statins, antiplatelet medication  $\pm$  anticoagulants in case of ischemic accidents, as well as the hypertension treatment (regardless the type of cerebral stroke).

**Results** On the level of the entire lot were identified 203 (65.5%) patients with ischemic disease (94 women, namely 62.7% of the patients included in the first lot vs 109 men, namely 68.1% of those included in the second lot, p=NS). There were no significant differences between the two lots related to the use of statins

and beta - blockers in patients with ischemic heart disease, the patients' sex did not represent an "independent risk factor" for the use of these classes of medication. Approximately 50% of the patients used statins and about 70% used beta- blockers. Unlike the two classes of medication mentioned, IECA and the aspirin were less used by women (79.8% vs 69.1%, $p=NS$  respectively 72.5% vs 56.4%,  $p=0.019$ ), these differences being persistent also after the adjustment depending on age. When studying the medication used by the patients with ischemic heart disease we also noticed that in none of the medication classes the percentage of 75% was not exceeded in the use of the drug, the statins being the least used.

We have gone further with the analysis performed, by studying the medication given to the patients under and over the age of 75. The older people received medication (beta-blockers, statins, and aspirin) to a lower extent in comparison to those under the age of 75: (60% vs 75.8%,  $p=0.04$ , 32% vs 54.2%,  $p=0.009$ , 58% vs 67.3%,  $p>0.05$ ). The only medication class administered more frequently to those over the age of 75 is represented by IECA. (82.2% to those over the age of 75 vs 72.5% to those under 75,  $p>0.05$ ). Amongst women, the percentage of women patient who use a certain medication was not depending on patient's age (over 75 vs under 75 years).

Considering the relation between the type of ischemic heart disease and medication prevention, we found that the mostly "favored" were the patients with history of myocardial infarction, without recording significant differences between men and women.

From the patients taken for study, a number of 221 (71.3%) suffered from strokes, the distribution on sexes being the following: 118 women (78.7% from the first lot), respectively 103 men (64.4% of the total included in the second lot),  $p=0.006$ . From the 221 patients with strokes, 213 (115 women and 98 men) were hypertensive. From these the majority (98.6%) were under treatment, there were not any significant differences between the two lots regarding the proportion of the patients with cerebral stroke and hypertensive following treatment (women 99.1%, men 98%,  $p=NS$ ). Taking into account the limits imposed by the current guidelines, to a quite low percentage among the patients the blood pressure was actually controlled (21.2% in women vs 23.3% in men,  $p=NS$ ). At the same time the control rates of blood pressure values were not influenced by the type of cerebral (16.7% in the bleeding ones, respectively 22.4% in the ischemic ones,  $p=NS$ ). The case was similar between the two lots. The sex of the patients or any of the following variables (age, number of accidents, time elapsed from the first accident, the presence of motion or sensitive disturbances, the presence of aphasia, of diabetes mellitus or of myocardial infarction in history) did not represent factors of prediction independent for the control of blood pressure. From the patients who suffered from ischemic strokes (192 patients) only 142 (74%), respectively 69 (35.9%) used aspirin, respectively statins. If the case was approximately similar between women and men related to the use of aspirin (72.2% vs 76.2%,  $p=NS$ ), on the other hand the statins were more often indicated to women (46.3% vs 22.6%,  $p=0.001$ ). For the ischemic strokes, related to the use of aspirin (based on the univariate analysis and subsequently applying the multivariate analysis), none of the following variable – sex, age, number of strokes, the years passed from the first accident, presence of motion or sensitive disturbances, aphasia, the presence of atrial fibrillation, of the diabetes mellitus or of myocardial infarction in history – did not represent independent prediction factors. Based on the univariate analysis and subsequently by applying the multivariate analysis, for the use of statins sex, dyslipidaemia, and diabetes mellitus kept their value of independent predictive variable. We have studied the proportion to which the patients with strokes (regardless the type) received neurotrophic agents. Generally, women received largely neurotrophic in comparison with men (84.7% vs 70%,  $p=0.001$ ), result confirmed also by the multivariate analysis which showed the fact that the patients' sex influence significantly the administration of neurotrophic.

**Limits of the study:** the data was collected from the general practitioners' files, by reflecting the medication prescribed, not those taken for sure by the patients. The contraindications for the medication prescribed were not recorded and study was carried out on a sample from the urban environment (academic center).

### Conclusions

- No significant differences were found between the two sexes related to the use of statins and beta – blockers to the patients with coronary heart disease.
- The IECA and the aspirin were less used by the women with coronary heart disease, these differences being persistent also after the adjustment depending on age.
- The case is extremely unfavorable, in comparison with that existent on European level, the percentages to which the medication is used for the secondary prevention being reduced (maximum 75%).
- Most of the patients who suffered a previous stroke were hypertensive, but the blood pressure values after the stroke are controlled on a small extent of patients, the situation is not influenced by their sex or by the type of stroke.

- Among the patients who suffered from ischemic accidents, the extent to which they receive aspirin or statins is reduced in both sexes. If the use of aspirin was not influenced by the patients' sex, with regard to the use of statins women were favored (probably also by the fact that they are more frequently diabetic and dyslipidaemic).
- Related to the administration of neurotrophic – this was more frequent in the female sex.

## **Cardiovascular risk factors and their evolution in postmenopausal women, with or without hormone replacement treatment**

The presence of estrogen hormones delays the debut of the ischemic manifestations after the age of 55. Multiple studies have been carried out to decide if the effect of hormone replacement therapy (TSH) is favorable or not, the effects being different if the therapy is initiated early or late. There are studies which showed the favorable effect of hormone replacement therapy, but at the same time there are also combatants of this theory (**WHI, HERS** studies). The thorough analysis of the studies performed brings up new data, stressing upon the importance of the moment when the medication is initiated, the particularities of approach of the patients.

Taking into account the multiple proofs for and against the replacement therapy, the controversy is still open, there are important clinical questions (currently without any answers) related to the use of hormone replacement therapy.

**The purpose of the study** was represented by the determination of the effect of hormone replacement therapy upon cardiovascular risk factors.

**Material and method.** We performed a prospective study, including a number of 238 women with the mean age of  $55.66 \pm 7.9$  (38 women with hormone therapy and 200 women without hormone replacement therapy). As a hormone replacement therapy was considered any type of indicated estrogenic treatment (conjugated estrogen, estradiol – tablets or patch – or other drugs), with or without progesterone. In this category were also included the modulators of estrogen receptors (raloxifene). The oral contraceptives or the drugs containing only progesterone were not considered as part of this category. The therapeutic indications were made by the gynecologist specialist or by the endocrinologist.

Menopausal (natural or surgical) without cardiovascular diseases women have been included, being recorded the heredocolateral antecedents, the provenience environment, the training degree, the anthropometric measurements (weight, height), the blood pressure, smoking habit. On the selection date, the subjects were taken the glycaemia, the lipid profile and the electrocardiogram was recorded. The patients were initially evaluated also after one year from the first evaluation.

**Results** On the first evaluation (2007), no significant differences were recorded between the two groups (with vs without replacement therapy) related to the mean value of glicemia or seric lipids. In addition, we did not record differences related to the prevalence of diabetes mellitus, dyslipidaemia, overweight and obesity. On the other hand, the percentage of the smoking subjects was much higher amongst those with hormone replacement therapy, while the percentage of the hypertensive patients was higher amongst those without hormone replacement therapy. Also, on the second evaluation (2008) were not detected significant differences between the two lots related to the value of glicemia or those of the seric lipids. On the evaluation after one year, the prevalence of diabetes mellitus, of dyslipidaemia, of overweight, obesity remained approximately equal between the two lots. At the level of the lot with replacement therapy was recorded the increase of the prevalence of diabetes mellitus – more significant than that recorded amongst women without hormone replacement therapy -, the increase of the proportion of overweight patients, but also the decrease of smoking prevalence and dyslipidaemia. On the other hand, in the lot without therapy the only cardiovascular risk factor which was significantly influenced was represented by the hypertension. The synthesizing of the characteristics of the two lots is represented in Table 2.

**The limits of the study** are represented by the small number of women who use hormone replacement therapy (due to their own beliefs about the effects of this therapy and due to the prohibitive cost). We should also point out the numeric difference between the two sub lots, the reasons being those mentioned previously

**Table 2 Characteristics of the patients taken for study in 2007, respectively 2008**

	Initially		p	After a year		P
	With TSH	Without TSH		With TSH	Without TSH	
Age (years)	49.13±5.39	56.90±7.7	<0.05			NS
Weight (kg)	71.92±14.91	77.7±13.04	0.015	73.00±14.95	78.61±13.62	NS
Height (cm)	161.29±5.74	161.45±6.22	NS	161.06±7.25	161.71±5.87	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.65±5.77	29.82±5.13	NS	28.04±4.92	30.11±5.1	NS
Glicemia (mg %)	97.15±18.96	106.72±34.98	NS	97.62±33.09	97.03±21.92	NS
Total cholesterol (mg %)	213.76±39.27	215.18±43.02	NS	216.18±32.4	205.61±41.28	NS
HDL (mg %)	46.81±12.80	47.26±10.64	NS	52.12±8.04	56.54±34.91	NS
LDL (mg %)	136.84±35.16	131.79±41.02	NS	126.81±37.65	130.85±40.49	NS
Triglyceride (mg %)	146.52±75.52	147.99±59.81	NS	155.43±88.89	143.98±51.91	NS
Diabetes mellitus (%)	13.2	16	NS	25	21.5	NS
Dyslipidaemia (%)	84.2	77	NS	75	73.3	NS
Overweight (%)	28.9	41	NS	50	35.6	NS
Obesity (%)	31.6	47	NS	31.3	49.2	NS
Smoking habit (%)	23.7	6	0.002	6.3	6.3	NS
HBP (%)	50	74	0.006	50	37.7	NS

## **Conclusions**

- The women who followed replacement therapy showed an improvement of the lipid profile, weight loss, and decrease of the prevalence of dyslipidaemia and of smoking.
- On the lot with hormone replacement, was recorded the increase of the prevalence of diabetes mellitus, phenomenon not recorded on the witness lot.
- Even if we cannot surely assert the favorable effect of the hormone replacement therapy (administered on short term), it seems to influence positively (even if to a small extent) the cardiovascular profile, probably also by the awareness of the risk factors. Therefore, at least for the moment, the hormone replacement therapy will be recommended to post-menopausal women only for other purposes than those of cardiovascular primary prevention.

## **Evaluation of the relation between the classical cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, hormone replacement therapy and the adhesion molecules in menopausal women**

As it is well known, when menopause appears there are a series of changes of the cardiovascular profile (of the glycaemia, of the lipid profile, appearance of obesity). We can not deny the fact that there is various data which proved that atherosclerosis is in fact a “chronic inflammatory disease” and once with the vascular changes also take place changes of the inflammatory markers, of which also the adhesion molecules take part (sICAM 1- intercellular adhesion molecule - and sVCAM 1 - vascular adhesion molecule -), with an important role in the initiation of atherosclerotic injuries.

Previous studies showed the increase of the levels of the adhesion molecules in different categories of patients with coronary heart disease or cerebro-vascular disease. At the same time, some confirmed the capacity of the adhesion molecules to predict the risk in the healthy subjects or in those with cardiovascular disease (coronary heart disease, obliterating chronic arteriopathy or cerebral strokes), while other authors focused on the identification of the differences between those with and without cardiovascular disease. Anyway, at least up to the present, things are not completely cleared out, the action mechanisms of the adhesion molecules are complex and yet not fully elucidated.

### **Purpose of the study**

- The investigation of the relation between classical cardiovascular risk factors (obesity, smoking, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidaemia) and adhesion molecules (sICAM 1 and sVCAM 1);
- The evaluation of the adhesion molecules’ capacity to identify the women patients with cardiovascular disease (diagnosed by standard diagnosis methods);
- The evaluation of the changes produced by hormone replacement therapy upon the adhesion molecules.

**Material and method** We performed three prospective studies, on three different lots:

- The first lot comprised a number of 35 women without cardiovascular diseases in which menopause was recently surgically induced (under a year). The indication for doing the hysterectomy with bilateral ovariectomy was represented by ovarian and uterine benign diseases, being excluded the patients in which malignant diseases were detected.
- The second lot comprising a number of 71 women (LOT I - 35 women mentioned above, LOT II 22 women with menopause installed for more than a year, but without cardiovascular diseases and LOT III 14 women with cardiovascular diseases – old myocardial infarction, stable angina pectoris, stroke or peripheral artery disease). We excluded the patients that had intestinal inflammatory diseases, chronic viral hepatitis, diseases of system (all these determining increase in the level of adhesion molecules).
- The third lot comprising 57 women – those without cardiovascular diseases, included in the previous study.

We registered cardiovascular risk factors’ presence. We considered hormone replacement therapy any type of estrogenic treatment with or without association of progesterone, but also the modulators of receptors of estrogen (raloxifen). We did not consider as part of this category the oral contraceptives or the products containing only progesterone. The therapeutically indications were made by the gynecologist or the endocrinologist. We recorded ECG. If the clinical examination or the ECG tape raised the suspicion of a cardiovascular disease, we performed an echocardiography, effort test or other

investigations to confirm or infirm this suspicion. For all the patients were determined the adhesion molecules (sICAM1 and sVCAM1), from stored frozen serums using ELISA method.

## **THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND THE ADHESION MOLECULES IN WOMEN WITH RECENTLY INSTALLED MENOPAUSE**

Out of the patients included in the study, a number of 9 (25.7%) were smokers at moment of evaluation, 7 (20%) were former smokers (but at the moment of study, they had quit smoking), 25 (71.4%) were dyslipidaemic, 2 (5.7%) diabetic, 12 (34.3%) hypertensive and 11(31.4%) obese.

The mean values of the adhesion molecules (recorded at level of whole lot) were: for sICAM 1-  $396.9297 \pm 129.30$  ng/ml ; for sVCAM 1-  $656.1220 \pm 182.56$  ng/ml ; No significant differences were registered regarding the value sICAM 1 between the smoker and non-smokers patients (at the moment), obese and non-obese, hypertensive and non-hypertensive, dyslipidaemic and non-dyslipidaemic. There was a significant difference between the mean value of sICAM 1 recorded in diabetic patients, compared to the mean value recorded in patients without diabetes. No significant differences determined by the presence of smoking, obesity, dyslipidaemia, diabetes were recorded, but the mean value of sVCAM 1 was significantly lower in the women that had normal tension values, compared to those with arterial hypertension (even if they were under treatment). Even if the tests did not reach a statistical significance (probably due to the low number of patients), most of the diabetic and hypertensive patients were within upper percentiles (values over 387.3 ng/ml for sICAM 1 and over 597.16 ng/ml for sVCAM 1).

**The limit of the study** is represented by the low number of patients, this problem being determined by financial aspects.

### **Conclusions**

- Diabetic patients had significantly higher values of sICAM 1 compared to the non-diabetic ones.
- The hypertensive patients had higher values of sVCAM 1 than the patients who were normotensive.

## **EVALUATION OF THE CAPACITY OF ADHESION MOLECULES TO IDENTIFY THE PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE**

Out of the total women in the study, a number of 14 (19.7%) had cardiovascular diseases, but there were not significant differences between the women with and without cardiovascular disease regarding the prevalence cardiovascular risk factors.

Overall, a number of 17(23.9%) women were smoker, 20 (28.2%) were obese, 5 (7%) were diabetic, 49 (69%) were dyslipidaemic and 32 (45.1%) were hypertensive. There were significant differences between the group of women with and without cardiovascular disease regarding the proportion of smoker or hypertensive patients. We did not record significant differences between the group with and without cardiovascular diseases regarding the mean values of sICAM1, respectively sVCAM1. For sICAM1, the value cutt-of (that allows the best combination between the sensibility and specificity of test) was 388.1 ng/ml (sensibility 71.4%, specificity 42.9%). The area below the curve calculated was 0.549 (CI 95% 0.426 - 0.668 ng/ml). For sVCAM 1 the value cutt-of was 685.59 ng/ml (sensibility 57.14%, specificity 73.2%), and the area below curve 0.611 (CI 95% 0.487 - 0.725 ng/ml). The difference between the two areas below the curve was 0.06 (interval of confidence between -0.144 and 0.268),  $p=NS$ . We evaluated afterwards, the possibility that the statistic power is improved if we evaluated only the women in which menopause is installed for over a year (sub lot II vas sub lot III). The results were better compared to the global lot. Thus, for sICAM 1, the value cutt-of was 228.4 ng/ml (sensibility 92.86%, specificity 19.05%). The area below the curve calculated was 0.505 (CI 95% 0.332 - 0.678 ng/ml), but  $p=NS$ . For sVCAM 1 the value cutt-of was 685.59 ng/ml (sensibility 57.14%, specificity 85.7%), and the area below the curve 0.668 (CI 95% 0.489 - 0.818 ng/ml),  $p=0.07$ . The difference between the two areas below the curve was 0.163 (interval of confidence between -0.0753 and 0.402),  $p=0.180$ .

**Limits of the study:** the sample taken in the study, it is reduced from the numerical point of view (leading to the decrease in the statistic power of the study), the reason being represented by financial aspects. But the present study represents just a first step. The identification capacity would probably be better if the evaluation was done by categories of cardiovascular pathology.

**Conclusions.** Although sVCAM1 is under the influence of factors that at least so far are not fully understood and explained (such as age, the presence of cardiovascular risk factors) in postmenopausal women, sVCAM1 (compared to sICAM1) seems to be a better identifier of women with cardiovascular disease.

## **EVALUATION OF INTERACTION BETWEEN THE ADHESION MOLECULES AND THE HORMONE REPLACEMENT THERAPY**

We took in the study a number of 57 women, with mean age  $47.73 \pm 4.62$  years without cardiovascular diseases. Out of the investigated women 17 (29.8%) started in 2008 hormone replacement therapy, and 40 (70.2%) did not want its use. The mean age of the women who started this therapy was  $45.65 \pm 4.27$  years, and the average age of women who do not use this medication is  $48.64 \pm 4.52$  years ( $p=0.02$ ). The hormone replacement therapy was more easily accepted by the women with a higher educational status (high school and college). Even if the therapy was accepted in the first stage, it was not followed for the whole duration indicated by the gynecologist or endocrinologist. Not all of them wanted to come to reevaluation - 18 did not want to participate in reevaluation. Out of the women left in the study, only 3 (which is 7.7%) presented cardiovascular disease at reevaluation. There were not significant differences between the group of those who developed cardiovascular disease and the group of those who did not develop cardiovascular disease regarding the mean age, the use of hormone replacement therapy, the number of years from the installation of menopause, the prevalence of hypertension, obesity, smoking, dyslipidaemia, diabetes.

Following the curves of free survival of disease in the women who used or not hormone replacement therapy, we noticed that in short term, the therapy of substitution does not determine negative effects, it had a “slightly” protective effect (Logrank test,  $p=NS$ ) (probably due to the awareness of cardiovascular risk induced by menopause). We also noticed the fact that the values of the adhesion molecules (integration in the groups below and over the average value) do not determine differences regarding the free survival of disease on short term. As for the evaluation of a year through the prism of adhesion molecules, we noticed a decrease of the mean value of sICAM 1 and sVCAM 1..

**Limits of the study:** the major limit of this study – the reduced sample is owed to the fact that the women are “scared” by the use of this medication.

### **Conclusions**

- The administration of the hormone replacement therapy for a short period did not influence significantly the appearance of the cardiovascular disease.
- The hormone replacement therapy determined the decrease of value of adhesion molecules (as marker of endothelial dysfunction), the result is (at least partially) owed to the awareness of the risk induced by menopause.

## **Using Machine Learning Algorithms in Cardiovascular Disease Risk Evaluation**

Diversity of information made that useful data processing and acquisition to become very ample processes, this being the main cause for appearing and developing of “data mining” concept. As we know, data mining represents an analytical process that explore a very large data sets seeking for new patterns and relationships between variables, generalizing this relationships in a new model, formula, or decision tree. It is capable to discover new knowledge without previous hypothesis, the goal being to discover new, unexpected, unintuitive knowledge], analyzing data from different point of views and summarize them in new and useful information. Data mining has become a tool for improving the classical statistical tools used in future tendency’s prediction There have already been some tries to use this tool in medicine (discrimination between benign and malign tumors ). Machine learning is a subfield of artificial intelligence. Its field aims to design and develop algorithms that allow computers to improve their performance over time based on data To learn, the machine must analyze its past experience in order to find useful regularities, patterns, even ones that a human might miss. A decision tree is a tool supporting decision process. It uses a tree-like graph or model of decisions and their possible consequences. These trees are used in decision analysis, to help identifying the proper strategy to reach a goal, or they depict the way how to calculate conditional



probabilities for complex processes. For the moment, cardiovascular diseases represent the first mortality cause in women. Data mining techniques are able to identify the high risk patients, to define the most important variables in cardiovascular patients, but, in the same time, they have the capacity to build a model in order to distinguish, in a simple and understandable way, the relationships between any two variables

**The purpose of present study** was to compare the capacity of different data mining methods to evaluate and quantify the relationships between cardiovascular risk factors and cardiovascular disease, differently by the gender of patients.

**Material and methods** Weka (Waikato Environment for Knowledge Analysis) is a cross-platform open source, and probably the most popular machine learning based application. It was written in Java and developed by the University of Waikato. We used version 3-6-0 in this material. We included in our study data about 303 patients (145 men and 158 women). mean age  $72.85 \pm 6.26$  year. Data mining techniques (Naïve Bayes) and decision trees (J48) have been applied on our database. Mean age of included subjects was  $72.85 \pm 6.26$  years of age (values between 56 and 96 years)

**Results** Using InfoGainAttributeEval, Ranker method, we evaluated the cardiovascular risk factors' importance in presence/absence of cardiovascular disease. Within the entire sample, no significant differences have been recorded between the two methods regarding the capacity to realize a right prediction of coronary heart disease, stroke or peripheral artery disease based on presence /absence of risk factors.

**Table 3 Ranking by disease attribute evaluation process result**

<i>Cardiovascular risk factors</i>	<i>CAD</i>	<i>STROKE</i>	<i>PAD</i>
Age	1	4	4
Diabetes	2	1	5
Obesity/ overweight	3	6	2
Hypertension	4	7	6
Smoke	5	5	1
<b>Gender</b>	6	3	3
Dyslipidaemia	7	2	7

CAD- coronary artery disease, PAD- peripheral artery disease

Naïve Bayes correctly classified 62.03% of instances regarding presence/absence of coronary heart disease, 79.21% regarding presence/absence of stroke, respectively 94.06% regarding presence/absence of peripheral artery disease. The results obtained by J48 were similar, the registered percentages being 60.40%, 79.87%, and 94.06% respectively. Going further with the analyze, we had observed that if for the patients with coronary heart disease, Naïve Bayes has succeed to capture 80.44% from relevant information, the percentages registered for those with stroke and peripheral artery disease are incomparable lower (being equal to zero in both cases). On the other side, for those without strokes or peripheral artery disease, relevant information was captured in 99.17% and 100%, respectively, of the cases. Practically, we can say that models realized with Naïve Bayes had provided medium results regarding identification of patients with coronary artery disease (Fmeasure= 0.715) and very good results in identification of patients without stroke (F-measure=0.884) or without peripheral artery disease (F-measure=0.969). J48 succeeded to capture 72.6% of relevant information in patients with coronary artery disease, but unfortunately, it was also incapable to capture relevant information for those with strokes or peripheral artery disease (percentages being also equals to zero). As in the previous model achieved with Naïve Bayes, good results have been obtained for those with ischemic disease (F-measure=0.668), but also for those without strokes (F-measure=0.888) or peripheral artery disease (Fmeasure= 0.968).

**The limit of the study** is represented by the small number of accurate instances. The relationship between cardiovascular risk factors and cardiovascular disease is not linear, being necessary other studies in order to test new artificial intelligence methods, to be assessed more patients and more cardiovascular risk factors.

### Conclusions

- The use of modern methods of data mining showed that the impact of factors of risk in the production of coronary heart disease, of stroke and peripheral artery disease is different.
- We did not record significant differences between the two methods regarding the correct classification of patients, irrespective of their gender.

- Both methods managed to identify in an average percentage the patients with coronary heart disease, but did not manage to identify the patients with strokes or peripheral artery disease.
- The capacity of capturing relevant information was higher in women, irrespective of the method used.

## GENERAL CONCLUSIONS

- The women over 65 years of age present more frequently cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidaemia, obesity, diabetes), and their control is done to a lower extent, compared to the male gender. In both genders, the prevalences are much higher than those reported in other countries.
- The prevalence of coronary heart disease in general was higher in women, the strokes and peripheral artery disease were more frequent in men, while the heart failure knew similar prevalences in both sexes.
- The female gender represented a “protective variable” only regarding the occurrence of peripheral artery disease.
- Even in short period of time, we notice an important increase of prevalence of different types of cardiovascular diseases, which shows the necessity of doing frequent evaluation from cardiovascular point of view of subjects over 65 years of age.
- The secondary prevention of coronary heart disease and the secondary prevention of strokes are done sub optimally in Romania, the situation being more serious in women.
- The hormone replacement therapy administered in short term did not determine the recrudescence of cardiovascular risk factors (except for diabetes) – probably due to the awareness of cardiovascular risk..
- The values of adhesion molecules were higher in general in hypertensive or diabetic patients, detecting early endothelial dysfunction induced by the cardiovascular risk factors.
- sVCAM1, compared to sICAM1, was a better identifier of cardiovascular disease in menopausal women.
- The hormone replacement therapy, administered for a short period of time, did not determine the aggravation of endothelial dysfunction, quantified through adhesion molecules.
- The modern methods of data mining used showed that the involvement of factors of risk in the production of cardiovascular disease (ischemic disease, stroke or peripheral artery disease) is different, and the capacity of extraction of relevant information was higher in women – it represented a premise for the use of these modern instruments in the stratification of cardiovascular risk.

**Bibliographic quotas: 404**

## CURRICULUM VITAE

### PERSONAL INFORMATION

- ◆ Name, surname: Adela –Viviana Sitar-Tăut
- ◆ Nationality: Romanian
- ◆ Data and place of birth: 20<sup>th</sup> of mai, 1976, Cluj-Napoca
- ◆ Residence C. Brâncuși Street, No. 181/5, Cluj-Napoca, Romania
- ◆ Marital status: married
- ◆ Parents: Dan-Mihai, professor, „Bogdan-Vodă” University, Cluj-Napoca; Maria: teacher of Russian, now retired
- ◆ Phone: 0745-461244 e-mail:adelasitar@yahoo.com

### EDUCATION

- ◆ 1998-2004 **Faculty of Medicine**, University of Medicine and Pharmacy “**Iuliu Hațieganu**”, Cluj-Napoca (UMF Cluj-Napoca), department of General Medicine, graduated with the average grade 9.28

- ◆ 1994 – 1999 Faculty of Economics, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania, **Profile Economic, Module Cybernetics, Statistics and Economic Informatics**, specialization: Economic informatics, graduated with average mark 9.97 **head of class**
- ◆ 1990 – 1994 „Tiberiu Popoviciu” High school Cluj-Napoca

## PROFESSIONAL ACTIVITY

- ◆ November 2006 – PhD student with frequency, UMF “Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca
- ◆ March 2010 - present, Internal medicine specialist physician
- ◆ February 2005- February 2010, resident Internal Medicine, Cluj-Napoca
- ◆ February 2003- January 2005, teaching assistant at the Department of Informatics, University “Bogdan-Vodă” Cluj-Napoca
- ◆ October 1999- February 2003, Laboratory Assistant, Department of Informatics, University “Bogdan-Vodă” Cluj-Napoca

## POSTGRADUATE DEGREES:

1. 2009 – Current events in gastroenterology, hepatology, endoscopy and digestive oncology course, Cluj-Napoca
2. 2008 – EACPR Educational Programme – “**How to improve: advanced training programme in cardiac rehabilitation and exercise training**”, Berna, Suisse
3. 2008 – EACPR Educational Programme – “**How to set up and run a cardiac rehabilitation and exercise training programme**”, Berna, Suisse
4. 2008 – Controversies in cardiology course, Cluj-Napoca
5. 2008 – 2009 General ultrasonography course – Module I and Module II
6. 2008 – Acute heart failure course – organized by ASCAR Foundation and Heart Failure Work group, Cluj-Napoca
7. 2007 – Clinical electrocardiography course, Cluj-Napoca
8. 2007 – Pulmonary pathology – the echo of cardiovascular pathology over the lung course, Cluj-Napoca
9. 2006 – ARCA – cardiac arrhythmias course, Cluj-Napoca
10. 2005 – RE-CORD – cardiac rehabilitation course, Cluj-Napoca
11. 2005 – Up-to-date in pneumoftiziologie, course, Cluj-Napoca
12. 2003 – Psycho- Pedagogical course

## CONGRESSES – participation

1. 2009 – the 48<sup>th</sup> National Congress of Cardiology, Sinaia
2. 2009 – the 29<sup>th</sup> The National Symposium of Gastroenterology, Hepatologiy and Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca
3. 2009 – the 8<sup>th</sup> European Congress on Menopause, London, UK
4. 2009 – the 21<sup>st</sup> European Congress of Endocrinology, Istanbul, Turkey
5. 2008 – I EuroPrevent, Paris, France
6. 2007 – the 6<sup>th</sup> National Congress of the Romanian Federation for Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders Congress, Cluj-Napoca
7. 2007 – the 46<sup>th</sup> National Congress of Cardiology, Sinaia
8. 2007 – National Conferences of Work Groups of Romanian Society of Cardiology, Braşov
9. 2007 – Prevention of thromboembolic disease- global overview Symposium, Cluj-Napoca
10. 2007 – Metabolic syndrome- from theory to practice Symposium, Cluj-Napoca
11. 2006 – the 45<sup>th</sup> National Congress of Cardiology, Poiana Braşov
12. 2006– The National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca
13. 2006 – Therapeutically approaches in gastro esophageal and hepatic pathology Symposium
14. 2005 – the 5<sup>th</sup> International Internal Medicine Congress, Călimăneşti
15. 2005 – the 15<sup>th</sup> Hepatology National Congress, Bucureşti
16. 2004 – European Congress of Radiology, Viena

17. 2002 – Oncological Days, Cluj–Napoca  
**SYMPOSIUMS’ PARTICIPATION** – another 8 national symposiums

#### **CHAPTERS IN BOOKS (MONOGRAPHS, TREATISES, HANDBOOKS):**

1. Zdrengha D, Pop D, **Sitar–Tăut A**, Cebanu M, Colcear D. How to prevent cardiovascular diseases in women- practical guide, pages 32- 2008

#### **ARTICLES PUBLISHED IN EXTENSO**

1. Sitar–Tăut DA, **Sitar–Tăut AV**. Overview on How Data Mining Tools May Support Cardiovascular Disease Prediction. Accepted for publication in Journal of Applied Computer Science & Mathematics, May or at later June 2010 (**BDI, B+**)
2. **Sitar–Tăut AV**, Zdrengha D, Pop D. Cardiovascular diseases in old women Acta Medica Transilvanica. Billing Edition 2009; 3: 28–33 (**B**)
3. **Sitar–Tăut AV**, Zdrengha D, Pop D. Hormone replacement therapy’s effect on cardiovascular risk factors Acta Medica Transilvanica Billing Edition 2009; 3: 51–55 (**B**)
4. Zdrengha D, Pop D, **Sitar–Tăut A**, Cebanu M, Zdrengha V. Drug secondary prevention in postmenopausal women with ischemic heart disease. Rom J Intern Med. 2009;47(1):41–5 (**BDI, B+**)
5. DA Sitar–Tăut, L Mocean, **AV Sitar–Tăut**. Research about implementing e–Procord – new medical and modeling approaches in IT&C age applied on cardiovascular profile evaluation at molecular level. JAQM 2009, 4:175–89 (**BDI, B+**)
6. **AV Sitar–Tăut**, D Zdrengha, D Pop, DA Sitar–Tăut. Using machine learning algorithms in cardiovascular disease risk evaluation. Journal of Applied Computer Science & Mathematics 2009; 5(3): 29–32 (**BDI, B+**)
7. Dumitru Zdrengha, **Adela Sitar–Tăut**, Dana Pop. Comparison between heart rate variability and recovery in ischemic patients. Rom J Intern Med 2007; 45,2:171–75 (**BDI**)

#### **PAPERS PUBLISHED IN EXTENSO IN CONFERENCE PROCEEDINGS**

1. Sitar–Tăut DA, **Sitar–Tăut AV**<sub>2</sub> – The precarious condition of health of the patient imposes the continuation of treatment: bringing to normal form 2. RISOPRINT Publishing House, Cluj–Napoca, ISBN 973–656–447–9, 2003, pages 381 – 384
2. Sitar–Tăut DA, **Sitar–Tăut AV**. Bringing to normal form 1: a first step to the recovery of databases – session of scientific communications of University “Bogdan-Vodă”. Current problems of Economic, Legal, Political and Scientific Research, Cluj–Napoca 2003. RISOPRINT Publishing House, Cluj–Napoca, ISBN 973–656–447–9, 2003 pages 371–380
3. Sitar–Tăut DA, **Sitar–Tăut AV**. Is Normalization the Right Way for Databases Healing? International Workshop IE & SI – Second edition, MIRTON Publishing House Timisoara, ISBN: 973–661–016–0, 2003 pages 129 – 32
4. **Sitar–Tăut AV**, Sitar–Tăut DA. On the intelligent and multimedia databases. International scientific papers symposium called “Development and university performances by research in the beginning of millennium”, 2002, RISOPRINT Publishing House, Cluj–Napoca, ISBN 975–656–188–7, pages 85–92
5. **Sitar–Tăut AV**, Sitar–Tăut DA. – A short overview of distributed systems - Jubiliary session. RISOPRINT Publishing House, Cluj–Napoca, 2002
6. Sitar–Tăut DA, **Sitar–Tăut AV**. Giants of data. Workshop called “Economic informatics and informational society”, 2002, MIRTON Publishing House, Timisoara ISBN 973–585–691–3, p. 99–106
7. Sitar–Tăut DA, **Sitar–Tăut AV**. Electronic commerce – a step to the success of SMEs. Workshop called “Economic informatics”. RISOPRINT Publishing House ISBN 973–656–306–5, 2001, Cluj–Napoca

#### **ORAL PAPERS PRESENTED AT INTERNATIONAL CONFERENCES**

1. **Sitar–Tăut A**, Pop D, Cebanu M, Penciu O, Cozma A, Zdrengha DT. The relationship between cardiovascular risk factors and arterial stiffness – a matter of sex? Pecs, Hungary 2010, 6th International Symposium on Arterial Stiffness

## POSTER PRESENTATION IN INTERNATIONAL CONFERENCES

1. Cozma A, **Sitar-Tăut A**, Cebanu M, Penciu O, Pop D, Zdrengha DT. The relationship between cardiovascular risk factors, arterial stiffness, inflammation in metabolic syndrome patients. Pecs, Hungary 2010, 6th International Symposium on Arterial Stiffness
2. Procopciuc LM, **Sitar-Tăut AV**, Pop D, Olteanu I, Zdrengha D. RAAS polymorphisms and hypertension in patients with metabolic syndrome (METS). A significant association of combined M235T with either T174M, OR ACE-I/D, OR A1166C polymorphisms with METS. 19<sup>th</sup> Scientific Meeting of the European Society of Hypertension, Milan, Italy, 2009
3. **Sitar-Tăut AV**, Zdrengha D, Cebanu M, Pop D, Soritau O, Stugren C. The relationship between circulating levels of endothelial adhesion molecules and cardiovascular risk factor in women with surgical induced menopause. – European Congress on Menopause, London, UK, Maturitas 2009; 63, suppl : S 62
4. Ona D, Ona V, Lucan L, **Sitar A**, Zdrengha D. Cardiovascular risk in the first year of HRT. European Congress on Menopause, London, UK, Maturitas 2009; 63, suppl 1: S60
5. **Sitar-Tăut AV**, Cebanu M, Soritau O, Stugren C, Pop D, Zdrengha D. A comparison between adhesion molecules (as markers of inflammation) in identifying cardiovascular disease in postmenopausal women. the 21<sup>st</sup> European Congress of endocrinology, Istanbul, Turkey, Endocrine Abstracts 2009; 20 p 366
6. Zdrengha D, **Sitar-Tăut AV**, Pop D, Cebanu M. Cardiac arrhythmias in old women in urban Romanian community. CardioRhythm 2009, Hong Kong, Europace 2009;11:i40–8
7. Pop D, Zdrengha D, Procopciuc L, **Sitar-Tăut AV**, Popa A. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in heart failure patients with atrial fibrillation. CardioRhythm 2009, Hong Kong Europace 2009; 11:i19–22
8. Pop D, Zdrengha D, **Sitar-Tăut AV**, Cebanu M, Colcear D, Borz B. Particularities of the Cardiovascular Risk in Old Women in an Urban Romanian Community. 16<sup>th</sup> World Congress of Cardiology, Buenos Aires, Argentina, Circulation, 2008; 118(12): e332
9. Pop D, Zdrengha D, **Sitar-Tăut AV**, Cebanu M, Colcear D. *Are cardiovascular risk factors different in old women and men?* 14<sup>th</sup> World Congress on Heart Disease, Toronto, Canada, Journal of Heart Disease 2008.; 107 ISSN 1556–745
10. Pop D, Zdrengha D, Procopciuc L, Cebanu M, **Sitar-Tăut AV**. *The effect acute exercise upon adiponectin and leptin in overweight subjects*. 7<sup>th</sup> International Symposium on **Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases** Prevention and Intervention—Health policies, Venice, Italy, Journal of Clinical Lipidology. 2008; 2(5S):S23
11. **Sitar-Tăut AV**, Cebanu M, Zdrengha DT, Pop D, Petrovai D. Drug secondary prevention in postmenopausal women with cardiovascular disease. EuroPrevent 2008, Paris, France, Euro J of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2008; 15:(S1) :S51 –2
12. Zdrengha D, Ilea M, **Sitar-Tăut AV**. Cardiac peptides during exercise in ischemic and nonischemic heart failure patients. EuroPrevent 2007, 19–21 Madrid, Spain
13. Tripon S, Grigorescu M, **Sitar-Tăut AV**, Chiorean E, Lupsor M, Badea R. Gamma-glutamyltransferase in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology 2007– Portoz
14. Zdrengha D, **Racovițan A**, Pop D, Dindeal A. A Comparison between Heart Rate Variability and Recovery in Ischemic Patients– –”8<sup>th</sup> World Congress of Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention”. Dublin, Ireland, 2004.

## ORAL PAPERS PRESENTED AT NATIONAL CONFERENCES

1. **Sitar-Tăut AV**, Pop D, Zdrengha D, Procopciuc L, Roșu R, Popa A. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in heart failure patients with atrial fibrillation. National Congress of Cardiology, 2009- Young Investigator Session.
2. **Racovițan AV**. Heart rate recovery in patients with ischemic heart disease. University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Days, 2003-Medicalis Congress for Medical students and Young Doctors
3. **Racovițan AV**. Paraneoplastic Syndroms. University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Days, 2002-Medicalis Congress for Medical students and Young Doctors
4. **Racovițan AV**. Aspects regarding the medical informational system. Jubiliary Session “Economic Growth. Development. Progress” organized by “Babes-Bolyai” University, 2000

## POSTER PRESENTATION IN NATIONAL CONFERENCES - 9 (1 first author)

## AWARDS

1. **Sitar-Tăut AV**, Pop D, Zdrenghia D, Procopciuc L, Roșu R, Popa A. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in heart failure patients with atrial fibrillation. University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hatieganu” Days, 2009, Cluj-Napoca, Medical Section- **1<sup>st</sup> prize**
2. **Sitar-Tăut AV**, Pop D, Zdrenghia D, Procopciuc L, Roșu R, Popa A. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in heart failure patients with atrial fibrillation. National Congress of Cardiology, 2009- Young Investigator Session- **mention**
3. Popița C, Roșca L, **Racovițan A**. The role of ultrasonography in relapse of surgery and chemotherapy treated ovarian cancer. The 8<sup>th</sup> edition of national Congress for Medical students and Young Doctors, 2004, **2<sup>nd</sup> prize**

## OTHER AWARDS

1. Contest of proposals regarding the quality assurance, visibility and interdisciplinary of doctoral programs funded by project POSDRU – Informational Instrument for the increase in quality, visibility and interdisciplinary of doctoral programs – **1<sup>st</sup> prize** – the team of doctoral students made of Cozma Angela, Corșatea Elena, **Sitar-Tăut Adela-Viviana** <http://users.utcluj.ro/~tecrisan/bddoct/rezultate.pdf>

## NATIONAL RESEARCH PROJECTS WON BASED ON CONTRACT - DIRECTOR

1. Particularities of cardiovascular diseases in postmenopausal women. Grant TD no. 158/2008. Coordinator University of Medicine and Pharmacy” Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca- **Dr. Sitar-Tăut Adela**
2. Drug secondary prevention in postmenopausal women with cardiovascular disease. Grant MC Coordinator University of Medicine and Pharmacy” Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca- **Dr. Sitar-Tăut Adela**

## NATIONAL RESEARCH PROJECTS WON BASED ON CONTRACT – MEMBER

1. E-procord – New medical and modeling approaches in IT&C age applied on cardiovascular profile evaluation at molecular level. Differences implied by gender, age, and existing pathology. Coordinator: “Babes-Bolyai” University- Lecturer DA Sitar-Tăut participation in capacity of member
2. Role of ablation with radiofrequency in therapeutically approach of atrial flutter. Coordinator University of Medicine and Pharmacy” Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca- Prof. dr. D. Zdrenghia - participation in capacity of member
3. Optimization of treatment of generative cardiovascular diseases in postmenopausal women (MENOCARD). Coordinator University of Medicine and Pharmacy” Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca- Prof. dr. D. Zdrenghia- participation in capacity of member
4. Research center for the management of businesses of SMEs in Romania using the databases with multiple users. Coordinator: “Babes-Bolyai” University- Prof. Dr. Ioan Lazăr - participation in capacity of member

## MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS

- ◆ **Romanian Society of Gastroenterology**

**FOREIGN LANGUAGES** English, French